

# **Maternale und fetale Prädiktoren für das Behandlungsmanagement bei Gestationsdiabetes**

---

## **Dissertation**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Susann Schneider  
geboren am 20.04.1986 in Ebersdorf

**Gutachter**

1. PD Dr. med. habil. Wilgard Hunger-Battefeld, Jena
2. Prof. Dr. med. habil. Ekkehard Schleußner, Jena
3. PD Dr. med. habil. Ralf Schiel, Heringsdorf

**Tag der öffentlichen Verteidigung:** 04.05.2010

## Abkürzungsverzeichnis

ADA	American Diabetes Association
AGA	appropriate for gestational age
BMI	Body Mass Index
BQS	Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung gGmbH
CTG	Cardiotokogramm
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DGPM	Deutsche Gesellschaft für perinatale Medizin
FSU	Friedrich Schiller Universität
GDM	Gestationsdiabetes mellitus
GLUT	Glukosetransporter
HbA1c	glykosiliertes Hämoglobin A1c
HDL	High density lipoprotein
HPL	humanes Plazentalactogen
IE	internationale Einheit
IGT	impaired glucose tolerance – eingeschränkte Glukosetoleranz
i.v.	intravenös
KE	Kohlenhydrateinheit
KG	Körpergewicht
LGA	large for gestational age
LT	Lebenstag
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
n.s.	nicht signifikant
SD	Standardabweichung
SGA	small for gestational age
SSW	Schwangerschaftswoche
TNF $\alpha$	Tumornekrosefaktor $\alpha$
vs.	versus
WHO	World Health Organisation

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>6</b>
1.1	Definition	6
1.2	Prävalenz	6
1.3	Pathophysiologie des Gestationsdiabetes	7
1.4	Risiken der Mutter bei Gestationsdiabetes	9
1.5	Risiken für das Kind	11
1.6	Diagnostisches Vorgehen	13
1.7	Therapie	16
1.8	Langzeitüberwachung	19
<b>2</b>	<b>Problemstellung</b>	<b>21</b>
<b>3</b>	<b>Patienten und Methoden</b>	<b>22</b>
3.1	Begriffsklärung	22
3.2	Studienkollektiv	22
3.2.1	Maternale Daten	24
3.2.2	Kindliche Daten	27
3.3	Behandlungskonzept bei Gestationsdiabetes	30
3.4	Labormethoden	32
3.4.1	Maternale Laborparameter	32
3.4.2	Kindliche Laborparameter	32
3.5	Statistik	34
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>35</b>
4.1	Maternale Charakteristik des Studienkollektivs	35
4.1.1	Somatometrische Daten	35
4.1.2	Anamnestische Risikofaktoren	37
4.2	Maternale Glukosestoffwechsellage bei Diagnosestellung	41
4.3	Maternale Morbidität	43
4.4	Fetale Ultraschallparameter bei Diagnosestellung	45
4.5	Perinatale kindliche Daten	47
4.6	Studienpopulation mit gestörter Glukosetoleranz	52

4.6.1	Häufigkeit und Dosierung einer Insulintherapie	52
4.6.2	Maternale Prädiktoren einer Insulintherapie	53
4.6.3	Fetale Prädiktoren einer Insulintherapie	56
4.6.4	Maternale und fetale Risikoparameter bei Indikationsstellung für eine Insulintherapie	59
4.7	Korrelationsanalysen	60
4.7.1	Korrelation somatometrischer neonataler und maternaler Daten	60
4.7.2	Korrelation maternaler sowie fetaler Daten und perinataler Morbidität	61
4.8	Überlebenszeitanalysen	62
4.9	Regressionsanalysen	65
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>67</b>
5.1	Somatometrische und anamnestische Risikofaktoren	67
5.2	Screening und 75g-oraler Glukosetoleranztest	72
5.3	Fetalsonographie	74
5.4	Insulintherapie	76
<b>6</b>	<b>Schlussfolgerungen</b>	<b>89</b>
	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>91</b>
	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>92</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>93</b>

## **Zusammenfassung**

**Problemstellung:** Der Gestationsdiabetes (GDM) stellt mit einer Prävalenz von ca. 5% eine der häufigsten Erkrankungen während der Schwangerschaft dar. Obwohl es durch intensive Behandlungsstrategien gelungen ist, die Morbidität und Mortalität der Schwangeren mit GDM sowie deren Kinder deutlich zu reduzieren, bleibt die Rate der LGA-Kinder bei diesen Frauen im Vergleich zu Frauen mit normaler Glukosetoleranz in der Schwangerschaft weiterhin erhöht. Dabei zeigt sich, dass ein Teil der Schwangeren, trotz naher Normoglykämie, von Kindern mit einem Geburtsgewicht oberhalb der 90. Percentile entbunden wird, während jedoch andererseits nicht alle Kinder von Schwangeren mit hyperglykämischer Stoffwechsellage diese Gewichtspercentile überschreiten. Dies weist auf eine mögliche Bedeutung des fetoplazentaren Kompartimentes bei der fetalen Entwicklung und der perinatalen Morbidität der Kinder von Müttern mit GDM hin, welcher bei der Therapie dieser Erkrankung Beachtung geschenkt werden sollte.

**Methode:** Zur Evaluierung der Bedeutung des fetalen Kompartimentes, als zusätzliche Entscheidungshilfe zu den bisher ausschließlich verwendeten maternalen Daten bei der Indikationsstellung für eine Insulintherapie bei Schwangeren mit GDM, wurden alle Schwangeren (n=260), welche sich zwischen dem 03.05.2006 und dem 09.04.2008 im Kompetenzzentrum für Schwangerschaft und Diabetes der FSU Jena aufgrund eines GDM bzw. des Verdachtes darauf vorstellten, in diese prospektive Studie eingeschlossen. Dabei wurde bei allen Schwangeren mit Glukosetoleranzstörung (IGT/GDM) (n=139) 14-tägig eine Sonographie mit Bestimmung der fetalen biometrischen Daten (Abdominalumfang, Schätzwicht, Bauchhautdicke) durchgeführt und diese Ergebnisse neben den maternalen Blutglukosewerten für die Therapieentscheidung herangezogen. Des Weiteren erfolgte eine ausführliche Anamneseerhebung hinsichtlich des Risikoprofils für GDM, sowie die Erfassung der Daten bezüglich der maternalen und kindlichen Morbidität.

**Ergebnisse:** Es zeigten sich lediglich 4 markante Risikoparameter für einen GDM: prägravid BMI, früherer GDM, Frühgeburt sowie Multigravidität. Bei 43,2% (n=60) der Schwangeren mit IGT/GDM wurde im Verlauf die Indikation für eine Insulintherapie gestellt, dabei wurde bei 34,8% der Schwangeren mit IGT und bei 47,3% der Schwangeren mit GDM ein solches Therapieregime notwendig. Patientinnen mit IGT/GDM, welche im Verlauf ihrer Schwangerschaft eine Insulintherapie benötigten, hatten einen signifikant höheren prägra-

viden BMI ( $29,0 \pm 6,5$  vs.  $24,8 \pm 5,2$  kg/m<sup>2</sup>;  $p < 0,001$ ), signifikant häufiger einen prägraviden BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> (66,7 vs. 41,0%;  $p < 0,01$ ) sowie signifikant häufiger einen GDM in einer vorangegangenen Schwangerschaft (22,8 vs. 5,1%;  $p < 0,01$ ) als Patientinnen, welche keiner Insulintherapie bedurften. Bei Diagnosestellung wurden bei Schwangeren mit IGT/GDM und Insulintherapie höhere Stoffwechselfparameter beobachtet als bei Schwangeren mit IGT/GDM ohne Insulintherapie, dabei waren die Differenzen der mittleren HbA1c-Werte ( $5,6 \pm 0,6$  vs.  $5,2 \pm 0,4$ %;  $p < 0,001$ ) sowie der Nüchternwerte ( $5,5 \pm 1,4$  vs.  $5,0 \pm 0,9$  mmol/l;  $p < 0,05$ ) und der 2-Stundenwerte ( $9,2 \pm 2,5$  vs.  $8,2 \pm 2,4$  mmol/l;  $p < 0,05$ ) des 75g-oGTT signifikant, während der 1-Stundenwert ( $10,5 \pm 2,2$  vs.  $10,2 \pm 1,5$  mmol/l; n.s.) zwischen beiden Gruppen nahezu vergleichbar war. Die fetalen Wachstumsparametern bei Diagnosestellung in der 27. SSW wiesen bei Patientinnen mit Insulintherapie ebenfalls höhere Werte als bei Patientinnen ohne Insulintherapie auf, wobei lediglich die Differenz der fetalen Bauchhautdicke ( $3,5 \pm 0,9$  vs.  $3,1 \pm 0,6$  mm;  $p < 0,05$ ) das Signifikanzniveau erreichte. In binären logistischen Regressionsanalysen stellten sich das maternale Alter, ein maternales Alter über 30 Jahre, der prägravide BMI, der HbA1c-Wert bei Diagnosestellung, ein HbA1c-Wert über 5,2% bei Diagnosestellung, ein GDM in einer vorangegangenen Schwangerschaft, eine Bauchhautdicke in der 25. - 28. SSW  $\geq 4$  mm sowie ein Schätzwert bei Diagnosestellung oberhalb der 75. Percentile als prognostisch relevant und damit als mögliche Prädiktoren einer Insulintherapie dar. Die Vorhersagekraft war bei Verwendung maternaler Daten mit 71,5% größer als bei Verwendung fetaler Parameter, hier betrug die Vorhersagewahrscheinlichkeit 62,7%. Der präpartale fetale Abdominalumfang sowie das präpartale fetale Schätzwert korrelierten stark negativ mit den minimalen Blutglukosewerten der Neugeborenen in den ersten vier Lebenstagen. Dies eröffnet eine neue Option der Anwendung der Fetalsonographie, zur Identifizierung der Kinder, welche ein erhöhtes Risiko für neonatale Hypoglykämien aufweisen und daher besonderer Überwachung bedürfen.

**Schlussfolgerungen:** Die fetalsonographischen Wachstumsparameter können bereits bei Diagnosestellung Hinweise geben, welche Frauen unter einem besonderen Risiko stehen, im Verlauf ihrer Schwangerschaft eine Insulintherapie zu benötigen. Ihre prognostische Bedeutung ist jedoch geringer als die der maternalen somatometrischen und glykämischen Parameter. Die Kombination fetaler und maternaler Parameter als Grundlage für die Therapieentscheidung bei der Betreuung von Schwangeren mit GDM bietet die große Möglichkeit die Vorteile beider Methoden zu kombinieren, und so das bestmögliche Therapieergebnis für Mutter und Kind zu erreichen.

## **1 Einleitung**

### **1.1 Definition**

Gestationsdiabetes (GDM) ist definiert als eine Störung der Glukosetoleranz, welche erstmals während einer Schwangerschaft aufgetreten ist oder in dieser erstmalig diagnostiziert wurde (Metzger und Coustan 1998).

Diese Definition schließt auch eine Manifestation eines Typ 1 oder Typ 2 Diabetes mellitus oder anderer spezifischer Formen während der Schwangerschaft ein. Ebenfalls kann ein bereits prägravide manifestierter Typ 1 oder Typ 2 Diabetes mellitus, welcher erst in der Schwangerschaft diagnostiziert wurde, vorkommen (Deutsche Diabetes Gesellschaft 2001). Wird ein GDM vor der 20. Schwangerschaftswoche (SSW) entdeckt, so handelt sich meist um einen bisher unbekannten Typ 2 Diabetes mellitus (Bühling und Dudenhausen 2003).

Der Bedarf einer Insulintherapie sowie der Typ der Glukosetoleranz nach der Schwangerschaft findet in der Definition keine Berücksichtigung (Metzger und Coustan 1998).

### **1.2 Prävalenz**

Die Prävalenz des GDM ist weltweit in den letzten 20 Jahren um rund 10 bis 122 % angestiegen (Dabelea et al. 2005, Ferrara 2007, Getahun et al. 2008) und spiegelt die Prävalenz des Typ 2 Diabetes mellitus in der Population wieder. Die Häufigkeit variiert stark in Abhängigkeit von der verwendeten Testmethode und den diagnostischen Bewertungskriterien sowie von der demographischen und ethnischen Zusammensetzung der untersuchten Population (Hunt und Schuller 2007, Griffin et al. 2000, Ferrara et al. 2002).

Nordamerikanische Studien zeigen, dass die Prävalenz innerhalb der asiatischen, der afro-amerikanischen und der hispanischen Bevölkerungsgruppe sowie den Ureinwohner Nordamerikas um das 1,81 - 2,45-fache höher ist, als innerhalb der nicht-hispanischen weißen Bevölkerung (Dooley et al. 1991, Dabelea et al. 2005, Hunt und Schuller 2007).

Internationale Angaben zur Prävalenz schwanken zwischen 0,6% und 22,3% (Ferrara et al. 2002, Di Cianni et al. 2003, Hunt und Schuller 2007). In Deutschland liegt, laut den BQS-Auswertungen 2002 bis 2007, eine Prävalenz des GDM von 1,32 - 2,7% vor (BQS 2003, BQS 2004, BQS 2006, BQS 2008). Bei Durchführung eines generellen Screenings ist, laut einer Metaanalyse internationaler Studien, eine Glukosetoleranzstörung in ca. 1,2 - 12,8% der



Schwangerschaften zu erwarten (Hunt und Schuller 2007). Dabei findet sich in den Niedrigrisikopopulationen wie Schweden und Dänemark eine Störung der Glukoseverwertung bei ca. 2% der Schwangeren, während sich in dem Großteil der Studien eine Prävalenz zwischen 5% und 10% zeigt. Im deutschen Sprachraum muss mit einer Prävalenz des GDM zwischen 3% und 8% gerechnet werden (Buhling et al. 1998, Weiss et al. 1999). Dies zeigt, dass die Häufigkeit in Ländern ohne generelles Screening unterschätzt wird, da der GDM häufig nicht erkannt und damit nicht behandelt wird (Bühling und Dudenhausen 2003, Di Cianni et al. 2003). In Deutschland wird derzeit nur jede zweite Frau mit GDM richtig diagnostiziert, wobei diese Zahl in den letzten Jahren deutlich gesunken ist, nach Untersuchungen von Bühling und Dudenhausen wurde 2003 lediglich jede 10. Schwangere mit GDM richtig erkannt (Bühling und Dudenhausen 2003). Die Reduktion der nicht entdeckten Gestationsdiabetesfälle geht mit einem stetigen Anstieg der Prävalenz des GDM einher, im Jahr 2001 wurde bei 1,32% der Schwangeren ein GDM diagnostiziert, 2007 waren es 2,7% (BQS 2003, BQS 2008).

### **1.3 Pathophysiologie des Gestationsdiabetes**

Die pathophysiologischen Veränderungen des GDM sind durch eine verminderte Insulinwirkung aufgrund einer vermehrten Resistenz der insulinsensitiven Gewebe (Skelettmuskel, Fett- und Leberzellen) und einer ungenügenden kompensatorischen Steigerung der Insulinsekretion gekennzeichnet (Damm 1998, Catalano et al. 2003b).

Während der zweiten Schwangerschaftshälfte kommt es zu einer physiologischen Insulinresistenz, bedingt durch den Anstieg der kontrainsulinären Hormone humanes Plazentalactogen (HPL), Prolactin, Östrogen, Progesteron und Kortisol sowie der insulinaseaktiven Enzyme Oxytokinase, Histaminase und alkalische Phosphatase (Tamas und Kerenyi 2001). TNF $\alpha$ , welches unter anderem von der Plazenta ausgeschüttet wird, ist wahrscheinlich ebenfalls an der Senkung der Insulinsensitivität aufgrund einer Reduktion der Signalwirkung des Inselzellhormons beteiligt (Yamashita et al. 2000).

Das humane Plazentalactogen, dessen Plasmakonzentration ab der 5. SSW kontinuierlich ansteigt, gilt dabei als das am stärksten diabetogen wirkende Hormon. Durch Stimulation der Lipolyse bewirkt es eine verstärkte Freisetzung von freien Fettsäuren, welche die Insulinresistenz um ein Vielfaches erhöhen (Sivan et al. 1998). Dieser Effekt kann durch eine starke

Gewichtszunahme und verminderte körperliche Aktivität noch verstärkt werden. Insgesamt sinkt die Insulinsensitivität während einer Schwangerschaft um 33 - 70% (Tamas und Kerenyi 2001).

Bis zur 37. - 38. SSW steigt der Insulinbedarf um das Drei- bis Vierfache im Vergleich zur Prägravidität an. Die Kompensation erfolgt durch eine Hypertrophie und Hyperplasie der Betazellen mit konsekutiver Steigerung der Insulinsekretion (Tamas und Kerenyi 2001).

Der relative Anstieg der Insulinsekretion ist bei Schwangeren mit GDM deutlich geringer ausgeprägt als bei Schwangeren mit normaler Glukosetoleranz. Xiang et al. fanden eine um 34 - 41% erniedrigte Sekretionsleistung der Betazellen (Xiang et al. 1999). Das Sekretionsmuster ist ebenfalls verändert, wobei das Maximum der Insulinausschüttung verzögert und die erste Antwortphase nach einer intravenösen Glukosegabe reduziert ist. Diese Störung der Insulinfreisetzung bleibt nach der Schwangerschaft in ähnlicher Weise bestehen (Tamas und Kerenyi 2001).

Welche Veränderungen der Betazelldysfunktion bei GDM zugrunde liegen, ist noch nicht endgültig geklärt. Ähnlich wie beim Diabetes mellitus außerhalb der Schwangerschaft unterteilt sich die klinische Klassifikation in drei generelle Kategorien:

- 1) autoimmune Betazelldysfunktion,
- 2) hochpenetrante genetische Abnormalitäten, welche zu einer verminderten Insulinsekretion führen (z.B. MODY) und
- 3) Auftreten einer chronischen Insulinresistenz (Metzger et al. 2007, Buchanan et al. 2007).

Die autoimmune Genese der Betazelldysfunktion erklärt nur die Minderheit der Fälle eines GDM, da nur bei 1 bis 10% der Frauen Inselzellantikörper nachgewiesen werden können (Dozio et al. 1997, Weng et al. 2002, Nilsson et al. 2007).

Bei Frauen, welche einen GDM entwickeln, werden 2 Formen der Insulinresistenz beschrieben. Die erste Form stellt die physiologische, multifaktoriell bedingte, progressive, periphere Insulinresistenz der Spätschwangerschaft dar. Als deren Ursache werden sowohl Veränderungen im Bereich des Glukosetransportsystems, vor allem bei der insulinabhängigen Isoform GLUT 4 (Garvey et al. 1993) und der plazentaren Form GLUT 1 (Gaither et al. 1999), als auch der Postrezeptorebene angegeben (Yamashita et al. 2000, Metzger et al. 2007). Die zweite Form der Resistenz ist eher chronisch, bereits prägravide bestehend und exazerbiert

aufgrund der physiologischen Veränderungen, die während einer Schwangerschaft zur Insulinresistenz führen (Metzger et al. 2007).

Frauen mit GDM sind in der Spätschwangerschaft um ca. 40% insulinresistenter als Frauen mit ungestörter Glukosetoleranz (Lain und Catalano 2007).

Untersuchungen von Buchanan et al. zeigen, dass Schwangere mit GDM ein um 40 - 70% erniedrigtes Insulin-Sensitivitäts-Sekretionsverhältnis im Vergleich zu Schwangeren mit normaler Glukosetoleranz haben (Buchanan et al. 2007).

#### **1.4 Risiken der Mutter bei Gestationsdiabetes**

Ein GDM birgt für die Mutter und für ihr Kind sowohl kurzfristige Gefahren während der Gravidität sowie peri- und postnatal als auch langfristige Risiken.

##### **Akute Folgen für die Mutter**

Schwangere mit GDM haben im Vergleich zu Frauen mit normaler Glukosetoleranz ein höheres Risiko für folgende Schwangerschaftskomplikationen:

- schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, Präeklampsie,
- Harnwegsinfektionen,
- vorzeitige Wehentätigkeit,
- Poly- bzw. Oligohydramnionbildung,
- vorzeitiger Blasensprung und
- Frühgeburt

(Weiss et al. 1999, Xiong et al. 2001, Shand et al. 2008).

Es konnte gezeigt werden, dass die erhöhte Rate spontaner Frühgeburten im Zusammenhang mit einer hyperglykämischen Stoffwechsellage und nicht mit der Diagnose GDM per se steht (Yogev und Langer 2007).

Bei Frauen mit GDM ist die Rate der operativen Entbindungen (Sectio caesaria, Forceps, Vakuumextraktion) sowie die Häufigkeit postpartaler atonischer Nachblutungen erhöht (Weiss et al. 1999, Xiong et al. 2001, Shand et al. 2008).

Die fetale Makrosomie ist zum einen für die größere Frequenz operativer Entbindungen verantwortlich, zum anderen führt sie über eine Uterusüberdehnung zu einem erhöhten Risiko für eine postpartale, atonische Nachblutung. Diese Komplikationen werden heute vor allem bei einem unentdeckten und inadäquat behandelten Diabetes mellitus beobachtet (Semmler et al. 1990).

Die Hydramnionbildung lässt sich durch die verstärkte osmotische Diurese bei fetaler Hyperglykämie und gleichzeitig verminderten fetalen Schluckbewegungen erklären. Die vermehrte Fruchtwasseransammlung steigert in der Folge das Risiko für hypertensive Schwangerschaftserkrankungen, eine Plazentainsuffizienz oder einen vorzeitigen Blasensprung (Weiss et al. 1999).

Durch adäquate Therapie des GDM lässt sich die Komplikationsrate deutlich senken (Langer et al. 1994, Crowther et al. 2005).

### **Langzeitfolgen für die Mutter**

Die wesentlichen Langzeitriskien nach einem GDM stellen die erhöhte Prävalenz für einen Diabetes mellitus Typ 2 sowie die Rezidivgefahr der Glukosetoleranzstörung in einer Folgegravidität dar.

Die Rezidivrate eines GDM liegt zwischen 30 - 84 % in den darauf folgenden Schwangerschaften (MacNeill et al. 2001, Nohira et al. 2006, Kim et al. 2007, Kwak et al. 2008). Die großen Unterschiede in der Rezidivrate können unter anderem durch Unterschiede der ethnischen Zugehörigkeit der untersuchten Personen erklärt werden, wobei die Angehörigkeit zu einer nicht-weißen Rasse als eigenständiger Risikofaktor gilt (MacNeill et al. 2001).

Das Risiko für die Rezidiventwicklung ist bei Frauen mit einem prägravidem BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, Diagnosestellung des GDM bis zur 24. SSW, Multiparität, Insulinbedarf während der Schwangerschaft, Abstand zwischen den Graviditäten  $\leq 24$  Monate sowie einer Gewichtszunahme zwischen den Schwangerschaften  $\geq 7,5$  kg erhöht (Major et al. 1998a).

Mit zunehmendem Abstand zur Indexgravidität steigt die Inzidenz eines manifesten Diabetes mellitus an, wobei es sich in bis zu 90% um einen Typ 2 Diabetes mellitus handelt (Damm 2009, Feig et al. 2008). Die Angaben schwanken in Abhängigkeit vom Beobachtungsintervall, den diagnostischen Kriterien und der untersuchten Population zwischen 2 und 63% (Pallardo et al. 1999, Weiss et al. 1999, Costa et al. 2000, Hunger-Dathe et al. 2006, Lee et al. 2007). Als Prädiktoren für ein gesteigertes Risiko der Diabetesmanifestation nach GDM

gelten Übergewicht, postpartal eingeschränkte Glukosetoleranz, GDM in einer vorausgegangenen Schwangerschaft, Diagnosestellung vor der 24. SSW, hohe Nüchternblutglukosewerte im antepartalen oGTT sowie eine Insulinpflichtigkeit während der Schwangerschaft (Damm 1998, Lee et al. 2007).

Bei 2,3 - 4,6% der Frauen mit GDM entwickelt sich in den nächsten 5 bis 6 Jahren ein Typ 1 Diabetes mellitus (Petersen et al. 1996, Hunger-Dathe et al. 2006, Järvelä et al. 2006). Eine Studie von Nilsson et al. zeigt, dass bei Vorhandensein von Inselzellantikörpern ein 50%-iges Risiko für die Entwicklung diesen Typs der Glukosetoleranzstörung im ersten Jahr nach der Indexgravidität besteht, wobei bei negativen Antikörpern kein Auftreten eines Typ 1 Diabetes mellitus während dieser Nachuntersuchungszeit beobachtet wurde (Nilsson et al. 2007).

## **1.5 Risiken für das Kind**

### **Aktuelle kindliche Risiken**

Akute Gefahren für das Neugeborene bestehen in der erhöhten Rate einer/eines:

- Makrosomie mit Gefahr der Schulterdystokie unter der Geburt,
- Neonataler Hypoglykämie, Hyperbilirubinämie, Hypokalzämie, Polyglobulie,
- Atemnotsyndroms und respiratorischen Anpassungsstörung,
- Frühgeburt sowie
- Intrauterinen Fruchttodes vor allem bei unbehandelten GDM

(Weiss et al. 1999, Shand et al. 2008).

Aufgrund der maternalen Hyperglykämie kommt es zu einem vermehrten transplazentaren Glukosetransport. Da das Insulin die Plazentaschranke nicht überwinden kann, entsteht eine fetale Hyperglykämie. Kompensatorisch erfolgt eine Hypertrophie und Hyperplasie der fetalen Betazellen mit konsekutiven Hyperinsulinismus. Bei allen oben genannten Komplikationen konnte eine erhöhte Insulinkonzentration im Nabelschnurblut nachgewiesen werden, welche die fetale Hyperinsulinämie als Ursache aufzeigt (Weiss et al. 1998). Insulin führt als anaboles Hormon zu einem vermehrten Zellwachstum und einer vermehrten Zellteilung von insulinsensitiven Geweben, wobei die strukturelle und funktionelle Ausreifung zurückbleibt (Weiss et al. 1999). Aus der funktionellen Unreife resultieren die postpartalen Anpassungsstörungen.

Die fetale Makrosomie, welche durch eine veränderte Fettverteilung mit einer Kopf-Rumpf-Dysproportion gekennzeichnet ist, bedingt bei vaginaler Entbindung die erhöhte Rate geburts-traumatischer Verletzungen, vor allem der Schulterdystokie (Athukorala et al. 2007).

Die maternale Hyperglykämie kann jedoch nicht nur zu einer fetalen Makrosomie, sondern auch zu einer Plazentainsuffizienz mit nachfolgender intrauteriner Wachstumsretardierung führen (Weiss et al. 1998).

Das Auftreten und das Ausmaß der fetalen Komplikationen ist dabei, ebenso wie das der maternalen Risiken, direkt von dem Grad der Glukosetoleranzstörung abhängig, wobei es keine Grenzwerte gibt, ab welchen das Risiko sprunghaft ansteigt (Metzger et al. 2008). Durch Behandlung des GDM können sowohl maternale als auch kindliche Risiken deutlich gesenkt werden (Crowther et al. 2005).

In seltenen unbehandelten Fällen des GDM kann ein intrauteriner Fruchttod auftreten. 1975 beschrieben Salzberger und Liban, dass 28% der pränatalen Todesfälle ein unerkannter GDM als Ursache zugrunde lag (Salzberger und Liban 1975). 17 Jahre später zeigte Weiss, dass in 12% der Fälle eines intrauterinen Fruchttodes GDM die wahrscheinlichste Ursache war (Weiss 1992). Hawthorne et al. wiesen 1994 eine 5-fach erhöhte perinatale Mortalität bei Schwangeren mit GDM im Vergleich zur „Normalbevölkerung“ auf, im Vergleich zu Schwangeren mit prägravidem Diabetes mellitus war die Mortalität sogar 6-fach erhöht (Hawthorne et al. 1994). In einer Perinatalerhebung in Niedersachsen aus dem Jahr 2006 wurde ein immer noch 2,6-fach erhöhtes Risiko eines intrauterinen Fruchttodes bei Schwangeren mit GDM im Vergleich zu Schwangeren ohne Diabetes nachgewiesen (Günter et al. 2006). Aktuelle Interventionsstudien zeigen jedoch, dass bei Neugeborenen von Müttern mit unbehandeltem GDM zwar weiterhin die perinatale Morbidität, aber nicht die perinatale Mortalität erhöht ist (Crowther et al. 2005).

Eine Häufung kongenitaler Anomalien wie bei prägravidem Diabetes mellitus wird nur in Fällen mit exzessiv erhöhten Nüchternblutglukosewerten ( $\geq 6,7$  mmol/l), welche die Diagnose des Diabetes außerhalb der Schwangerschaft bedingen, beobachtet (Schaefer et al. 1997, Aberg et al. 2001).

### **Langzeitfolgen für das Kind**

Kinder von Müttern mit unzureichend bzw. nicht behandeltem GDM haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Übergewicht, einer gestörten Glukosetoleranz und eines Diabetes mellitus bereits in der Pubertät oder im frühen Erwachsenenalter (Silverman et al. 1998, Clausen et al. 2008, Dabelea et al. 2008). Das kardiovaskuläre Risiko der Kinder wird durch erhöhte systolische und diastolische Blutdruckwerte sowie erniedrigte HDL-Cholesterinkonzentrationen, im Vergleich zu Kindern von Müttern mit normoglykämischer Stoffwechsellaage während der Gravidität, weiter gesteigert (Tam et al. 2008).

Ein intrauterines Glukoseüberangebot kann in Form einer „stoffwechselvermittelten Teratogenese“ zu einer intrauterinen funktionellen und morphologischen Schädigung der fetalen Betazellen und damit zu einer nicht genetisch bedingten Disposition für einen Diabetes mellitus führen (Freinkel 1980, Silverman et al. 1995).

Neben der Störung der Betazellfunktion führt die fetale Hyperglykämie und Hyperinsulinämie auch zu einer Veränderung der hormonellen Regulation, wobei vor allem die Hyperleptinämie eine zentrale Rolle zu spielen scheint (Simmons und Breier 2002). Eine neuroendokrine Fehlprogrammierung wird als Folge diskutiert (Plagemann 2004). Diese bedingen gemeinsam die erhöhte Rate an Adipositas und Glukosestoffwechselstörungen bei Kindern diabetischer Mütter, die während der Schwangerschaft eine Hyperglykämie aufwiesen (Silverman et al. 1998). Erhöhte Blutglukosewerte in der Spätschwangerschaft führen zu einem 1,4-fachen erhöhten Risiko für eine Glukosetoleranzstörung (Prädiabetes oder Diabetes mellitus) im jungen Erwachsenenalter der Nachkommen, im Vergleich zu Kindern von Müttern mit Normoglykämie in der Schwangerschaft (Clausen et al. 2008).

Diese Langzeiteffekte der Exposition des Fetus gegenüber einer maternalen Hyperglykämie während der Schwangerschaft sind vom Diabetestyp unabhängig (Dabelea 2007).

### **1.6 Diagnostisches Vorgehen**

In Deutschland wurde bisher noch kein generelles Screening auf GDM in die Mutterschaftsrichtlinien aufgenommen. Es wird lediglich bei jeder Schwangeren eine Untersuchung auf Glukosurie durchgeführt, welche mit einer Sensitivität von 7,1 - 36% für Detektion eines GDM jedoch unzureichend und ungeeignet ist (Watson 1990, Gribble et al. 1995, Hooper

1996). Ein 50g-Glukose-Screeningtest wird nur eingesetzt, wenn Risikofaktoren vorliegen oder wenn die Patientin diesen selbst bezahlt.

International finden verschiedene Methoden für die Durchführung und Auswertung von Untersuchungen auf GDM Anwendung, dabei schwanken sowohl die Menge der Glukosebelastung als auch die Blutglukosegrenzwerte (Metzger und Coustan 1998, WHO 1999, Deutsche Diabetes Gesellschaft 2001). Ursache dieser Differenzen sind zum einen die Unklarheit, welcher Grad der Glykämie mit welchen fetalen Konsequenzen verbunden ist (Festa et al. 2001), und zum anderen, dass sich die bisherigen Grenzwerte eher am maternalen Risiko einen manifesten Diabetes mellitus zu entwickeln, als am fetalen Outcome orientieren (O'Sullivan und Mahan 1964, Carpenter und Coustan 1982).

2008 wurden die Ergebnisse der „Hyperglykämie and adverse Pregnancy Outcome“-Studie (HAPO), einer internationalen multizentrischen Studie, veröffentlicht, welche das fetale Outcome in Abhängigkeit von der maternalen Hyperglykämie bewertet hat. In dieser aktuellen Studie bestätigte sich ganz klar der kontinuierliche Zusammenhang zwischen einer fetalen Morbidität und der maternalen Glukosekonzentration. Ein Grenzwert der maternalen Glukose im oGTT, der eine Diagnosesicherung des GDM aus fetaler Indikation zulässt, ließ sich jedoch nicht aufzeigen. Eine internationale Expertengruppe befasst sich derzeit anhand der aktuellen Datenlage mit einer Neubewertung und internationalen Vereinheitlichung der Grenzwerte für die Diagnostik eines GDM (Metzger et al. 2008).

In dieser Arbeit wird aus der Vielzahl der diagnostischen Verfahren stellvertretend auf die Empfehlungen der Deutschen Diabetesgesellschaft (DDG) von 2001 Bezug genommen (Deutsche Diabetes Gesellschaft 2001).

Die DDG empfiehlt eine generelle Blutglukoseuntersuchung auf GDM bei allen Schwangeren in der 24. - 28. SSW. Dabei kann entweder einzeitig ein 75g-oraler Glukosetoleranztest (oGTT) oder ein zweizeitiges Screening verwendet werden. Bei letzterem Verfahren wird in der 24. - 28. SSW bei allen Schwangeren ein Screeningtest mit 50 g Glukose durchgeführt. Dieser Test ist von der Tageszeit und einer eventuellen vorherigen Nahrungsaufnahme unabhängig und kann somit leicht in den Praxisalltag integriert werden. Ist der Blutglukosewert nach einer Stunde  $\geq 7,8$  mmol/l, so gilt dieser als pathologisch und es schließt sich ein oGTT mit 75 g Glukose an.

Seit Juni 2008 existiert eine zweite Screeningmethode, dabei wird bei jeder Schwangeren zwischen der 24. - 28. SSW ein 75g-oGTT durchgeführt. Hierbei gelten jedoch andere



Grenzwerte (nüchtern  $\leq 5,0$  mmol/l, nach 1 Stunde  $\leq 8,9$  mmol/l) als bei dem diagnostischen oGTT und der Blutglukosewert darf auch mit einem Taschenreflektometer bestimmt werden. Bei pathologischem Ausfall wird eine weitere Abklärung bzw. Behandlung in einer diabetischen Schwerpunktpraxis empfohlen (Barmer Ersatzkasse 2008).

Der diagnostische oGTT erfolgt mit 75 g Glukose, nüchtern nach mindestens achtstündiger Nahrungskarenz, morgens bis spätestens 9 Uhr. Um eine mögliche Verfälschung der Testergebnisse zu vermeiden, wird angeraten drei Tage vor Durchführung des Tests die Kohlenhydratmenge nicht zu restringieren. Bewertet werden der Nüchternblutglukosewert sowie die Werte eine Stunde und zwei Stunden nach Aufnahme der Glukoselösung. Alle Blutglukosewerte müssen mit Hilfe einer qualitätsgesicherten Methode bestimmt werden, Taschenreflektometer sind ungeeignet (Deutsche Diabetes Gesellschaft 2001).

Die unserer Arbeit zu Grunde liegenden Grenzwerte für die Diagnose eines GDM sind in Tabelle 1 dargestellt.

**Tabelle 1: Grenzwerte für die Diagnose eines Gestationsdiabetes nach Empfehlungen der DDG (Deutsche Diabetes Gesellschaft 2001)**

<i>Messzeitpunkt</i>	<i>kapilläres Vollblut</i>	<i>venöses Plasma</i>
Nüchtern	$\geq 5,0$ mmol/l	$\geq 5,3$ mmol/l
nach einer Stunde	$\geq 10,0$ mmol/l	$\geq 10,0$ mmol/l
nach zwei Stunden	$\geq 8,6$ mmol/l	$\geq 8,6$ mmol/l

Die Diagnose eines GDM wird gestellt, wenn mindestens zwei der drei Werte pathologisch sind. Fällt nur ein Wert pathologisch aus (mit Ausnahme des Nüchternwertes) liegt eine eingeschränkte Glukosetoleranz (IGT) vor, welche bezogen auf die Behandlungsbedürftigkeit genauso wie ein GDM gewertet wird (Vambergue et al. 2000, Deutsche Diabetes Gesellschaft 2001).

Bei Vorliegen von mindestens einem der folgenden Risikofaktoren für GDM wird eine Durchführung des oGTT bereits im ersten Trimenon empfohlen, welcher bei unauffälligem Ausfall in der 24. - 28. sowie in der 32. - 34. SSW wiederholt wird:

- BMI vor der Schwangerschaft  $\geq 27,0$  kg/m<sup>2</sup>,
- Diabetes mellitus bei Verwandten 1. Grades,
- GDM in einer vorangehenden Schwangerschaft,

- Geburt eines Kindes  $\geq 4500$  g,
- Totgeburt,
- schwere kongenitale Fehlbildungen in einer vorangehenden Schwangerschaft,
- habituelle Abortneigung ( $\geq 3$  aufeinanderfolgende Fehlgeburten).

Ungeeignete Methoden für Screening und Diagnostik eines GDM stellen HbA1c, Fructosamin sowie einzelne Nüchtern- oder Gelegenheits-Blutglukosewerte dar (Deutsche Diabetes Gesellschaft 2001).

## 1.7 Therapie

Die Diagnose eines GDM erfordert eine rasche und effektive Therapie, wofür folgende drei Behandlungsstrategien zur Verfügung stehen: diätetische Intervention, sportliche Aktivität und wenn nötig eine Insulinsubstitution. Diese Therapiemodalitäten werden individuell kombiniert.

Ziel ist es, eine normoglykämische Stoffwechseleinstellung zu erreichen. Die in Deutschland favorisierten Blutglukosewertgrenzwerte betragen nüchtern und präprandial 5,0 mmol/l, eine Stunde nach Beginn der Mahlzeit 7,8 mmol/l und zwei Stunden postprandial 6,7 mmol/l. Zur Vermeidung von Hypoglykämien wird unter einer Insulintherapie empfohlen, einen Nüchternwert von 3,3 mmol/l nicht zu unterschreiten. Aus jeweils 3 prä- und 3 postprandialen Blutglukosewerten lässt sich der Tagesmittelwert berechnen, der favorisierte Zielbereich liegt zwischen 4,8 und 5,5 mmol/l. Bei zu strenger Stoffwechseleinstellung steigt die Gefahr einer fetalen Wachstumsretardierung, so verdoppelt sich das Risiko hypotropher Feten bei Tagesmittelwerten unter 4,8 mmol/l (Langer et al. 1989).

Der HbA1c-Wert kann nur eingeschränkt zur retrospektiven Beurteilung der Stoffwechseleinstellung herangezogen werden, da er sehr langsam reagiert. Es wird angeraten, diesen objektiven und patientenunabhängigen Parameter zumindest zur Diagnosestellung zu bestimmen. Zur aktuellen Therapieentscheidung und Einstellung werden die Selbstkontrollwerte verwendet (Deutsche Diabetes Gesellschaft 2001).

Wird ein GDM bei einem niedergelassenen Gynäkologen diagnostiziert, wird eine unverzügliche Überweisung in ambulante diabetologische Betreuung angeraten. Bei Erstvorstellung in

der diabetologischen Praxis erfolgt eine Schulung, welche sowohl das Erlernen der Blutglukoseselbstkontrolle als auch erste diätetische Empfehlungen beinhaltet. Die Häufigkeit der Blutglukoseselbstkontrollen hängt vom Verlauf und dem Aufwand der Therapie ab.

Grundlage jeder Behandlung stellt die Ernährungsberatung dar. Die Kostverordnung orientiert sich an den persönlichen Vorlieben der Patientin, ihrem Tagesrhythmus, ihrem Körpergewicht, ihrer sozioökonomischen Situation und ihrem kulturellen Status. Die empfohlene Kalorienmenge für Schwangere im 2. und 3. Trimenon beträgt 30 kcal/kg Körpergewicht bei Schwangerschaftsbeginn (Deutsche Diabetes Gesellschaft 2001). Bei einem prägravidem BMI  $> 27 \text{ kg/m}^2$  sollte die Kalorienzufuhr auf 25 kcal/kg Körpergewicht reduziert werden (Knopp et al. 1991, 2001). Die Senkung postprandialer Glukosewerte kann ebenfalls durch eine Kohlenhydratrestriktion auf 40% der Kalorienmenge erreicht werden, dieser Prozentsatz sollte jedoch nicht unterschritten werden (Major et al. 1998b). Ein Gewichtsverlust ist zu vermeiden.

Neben einer Ernährungsumstellung wird den Schwangeren, solange keine gynäkologische Kontraindikation besteht, eine moderate körperliche Aktivität empfohlen. Geeignet sind Ausdauersportarten wie Schwimmen, Treppensteigen oder Gehen. Die Wirkung besteht in einer erhöhten Insulinsensitivität und einer verbesserten Glukoseaufnahme in die Skelettmuskulatur ohne zusätzliches Insulin (Lehmann und Brändle 2001).

Für die Indikation einer Insulintherapie bestehen keine einheitlichen Richtlinien. Aus internistischer Sicht wird angeraten eine Insulintherapie bei Nichterreichen des glykämischen Einstellungsziels zu beginnen (Deutsche Diabetes Gesellschaft 2001). Aus geburtshilflicher Sicht stellen prophylaktisches Vorgehen, makrosomes fetales Wachstum (Abdomenumfang  $> 75$ . Percentile) und erhöhte Fruchtwasserinsulinspiegel Indikationen dar (Weiss et al. 2000).

Ein Management des GDM, welches sich hauptsächlich auf die fetalen Wachstumsparameter bezieht, führt zu denselben Ergebnissen im fetalen Outcome wie ein Management, welches auf einer strengen glykämischen Kontrolle basiert. Als fetaler Risikoparameter gilt hierbei ein fetaler Abdominalumfang oberhalb der 70. - 75. Percentile. Bei Überschreitung wird eine strengere Stoffwechselkontrolle angeraten (Kjos und Schaefer-Graf 2007).

Um eine optimale Betreuung und Stoffwechseleinstellung zu gewährleisten, werden neben täglichen Blutglukoseselbstkontrollen auch engmaschige ärztliche Kontrollen beim

Gynäkologen oder Diabetologen mindestens alle 14 Tage empfohlen (Deutsche Diabetes Gesellschaft 2001).

### **Geburtshilfliche Betreuung**

Bei guter Stoffwechselkontrolle und sonographisch unauffälligem fetalen Wachstum kann die Schwangerschaft unter engmaschiger CTG-Kontrolle, vor allem in den letzten Wochen vor dem Geburtstermin, ambulant betreut werden (Stoz 1998).

Bei Festlegung der Häufigkeit und der Art der fetalen Sonographien orientiert man sich an der Schwere der maternalen Hyperglykämie und weiteren Erkrankungen. Aufgrund der potentiell hilfreichen Information für die Therapieentscheidung wird die Messung des fetalen Abdominalumfanges im 2 - 4 wöchentlichen Abstand vom 5. internationalen Workshop des GDM (Chicago 2005) empfohlen (Metzger et al. 2007).

In Deutschland wird die Entbindung Schwangerer mit GDM in einem Perinatalzentrum mit ausreichender diabetologischer Erfahrung und angeschlossener neonatologischer Abteilung favorisiert, um die optimale Primärversorgung des Neugeborenen zu gewährleisten. Ziel des geburtshilflichen Managements stellt eine spontane vaginale Entbindung am Termin dar. Ein GDM allein rechtfertigt weder eine geplante Sectio-Entbindung noch eine vorzeitige Geburtseinleitung (Deutsche Diabetes Gesellschaft 2001). Eine dennoch großzügige Indikationsstellung zur operativen Entbindung bei GDM belegt die unabhängig vom Vorhandensein einer fetalen Makrosomie erhöhte Sectiorate bei Schwangeren mit GDM (Blackwell et al. 2000).

Die neonatale Morbidität ist bei suboptimaler und gelegentlich auch bei optimaler Stoffwechseleinstellung während der Schwangerschaft hauptsächlich durch metabolische Störungen wie Hypoglykämie, Hypokalzämie, Hypomagnesämie, Hyperbilirubinämie und Polyglobulie charakterisiert. Die große Gefahr besteht darin, dass die Kinder klinisch häufig unauffällig erscheinen. Daher wird die intensive Überwachung jedes Neugeborenen einer Mutter mit GDM sowie jedes Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht oberhalb der 95. Percentile empfohlen. Eine Verlegung auf die neonatologische Intensivpflegeeinheit ist bei Atemstörungen, Makrosomie mit Hypoglykämie sowie bei Fehlbildungen obligatorisch. Eutrophe, am Termin entbundene Kinder können hingegen auf der Entbindungsabteilung verbleiben, solange diese die postpartalen Blutglukosekontrollen gewährleistet (Deutsche Diabetes Gesellschaft 2001).

## **1.8 Langzeitüberwachung**

### **Langzeitüberwachung der Mutter**

In den meisten Fällen bildet sich der GDM nach der Entbindung wieder zurück, dennoch ist die Rate der Entwicklung eines manifesten Diabetes mellitus in den darauffolgenden Jahren im Vergleich zu Frauen ohne Glukosetoleranzstörung während der Schwangerschaft erhöht, weshalb regelmäßige Stoffwechselkontrollen empfohlen werden.

Bei Wöchnerinnen mit insulinpflichtigem GDM werden Blutglukosekontrollen am 2. Tag postpartum nüchtern und 2 Stunden nach Beginn des Frühstücks angeraten. Ergeben sich kapilläre Werte  $\geq 6,1$  mmol/l nüchtern und/ oder  $\geq 11,1$  mmol/l postprandial sollte sich umgehend eine diabetische Weiterbetreuung anschließen. In solchen Fällen lag mit hoher Wahrscheinlichkeit bereits prägravid ein unentdeckter Typ 2 Diabetes mellitus vor. Sind die Werte unauffällig, erfolgt wie bei einem nicht-insulinpflichtigen GDM nach 6 - 12 Wochen ein 75g-oGTT, welcher nach den Kriterien der WHO bewertet wird. Bei unauffälligem Ergebnis wird dieser Test im Abstand von höchstens 2 Jahren wiederholt. Bereits nach einem weiteren Jahr wird der oGTT jedoch bei Insulinpflichtigkeit, Manifestation des GDM bereits im ersten Trimenon, Adipositas sowie postpartal gestörter Nüchternblutglukose und/ oder gestörter Glukosetoleranz empfohlen (Deutsche Diabetes Gesellschaft 2001).

Zur Prävention eines Typ 2 Diabetes kann eine Erhaltung des Normalgewichtes, ausreichende körperliche Bewegung und eine fettarme, kohlenhydratreiche Kost empfohlen werden. Durch diese Lebensstiländerung können bis zu 50% der Diabetesmanifestationen verhindert werden (Hu et al. 2001, Kjos 2000).

### **Langzeitüberwachung des Kindes**

Kinder von Müttern mit nicht oder nur ungenügend behandeltem GDM haben ein erhöhtes Risiko, eine Adipositas und/ oder Glukosetoleranzstörung bereits in der Pubertät oder im frühen Erwachsenenalter zu entwickeln (Silverman et al. 1998, Silverman et al. 1993, Plagemann et al. 1997). Eine präventive Einflussnahme auf das Ernährungs- und Bewegungsverhalten im Kindes- und Jugendalter zur Gewichtskontrolle sowie die gezielte Suche nach Glukosestoffwechselstörungen ist erforderlich.

Um den Kinderarzt frühzeitig auf die möglichen Folgen des maternalen GDM hinzuweisen, wird in Deutschland ein entsprechender Eintrag im Vorsorgeheft bereits bei der U1 favorisiert (Deutsche Diabetes Gesellschaft 2001).

Eine wichtige Primärprävention der möglichen Komplikationen im Kindes- und Jugendalter stellt eine konsequente und adäquate Therapie des maternalen GDM während der Gravidität dar (Hunger-Dathe et al. 2005).

## 2 Problemstellung

Bisherige Untersuchungen zeigten wiederholt, dass Schwangere mit GDM trotz strenger normoglykämischer Stoffwechseleinstellung höhere Prävalenzen von „large for gestational age“ (LGA)-Kindern aufwiesen als stoffwechselgesunde Mütter. Dabei lag bei einem Teil der Schwangeren, trotz Stoffwechseleinstellung im Zielbereich, das Geburtsgewicht ihrer Kinder oberhalb die 90. Percentile bezogen auf das Gestationsalter, während andere Schwangere, trotz nicht ganz optimaler Stoffwechseleinstellung, Kinder mit einem normalen Geburtsgewicht zwischen der 10. und 90. Percentile bezogen auf das Gestationsalter gebären. Um zu klären, ob maternale Parameter allein oder zusätzlich das Fetalkompartiment Einfluss auf die Behandlung und die Therapieergebnisse bei GDM haben, erfolgte diese Untersuchung, in welcher neben der Glukosestoffwechseleinstellung auch die fetalen Ultraschallparameter in die Therapieentscheidung für oder gegen eine Insulintherapie miteinbezogen wurden.

In dieser Arbeit sollen die folgenden Problemstellungen exploriert werden:

1. Existieren Unterschiede hinsichtlich der maternalen somatometrischen, anamnestischen und glukosestoffwechselspezifischen Daten zwischen Schwangeren mit normaler und mit gestörter Glukosetoleranz (GDM oder IGT)? Lässt sich ferner eine Differenz hinsichtlich des Risikoprofils für einen GDM zwischen Schwangeren mit IGT und Schwangeren mit GDM beobachten?
2. Können Parameter der Fetalsonographie als Prognosemarker für die Entscheidung pro Insulintherapie bei Schwangeren mit Glukosetoleranzstörung in der Routinebetreuung Anwendung finden? Welche Bedeutung besitzen die fetalsonographischen Parameter im Vergleich zu den maternalen somatometrischen und glykämischen Risikoparametern?

### 3 Patienten und Methoden

#### 3.1 Begriffsklärung

Die in der Arbeit verwendeten Begriffe „eingeschränkte Glukosetoleranz“ und „Gestationsdiabetes“ sollen an dieser Stelle kurz in ihrer Bedeutung erläutert werden.

**Eingeschränkte Glukosetoleranz (IGT):** Vorliegen eines pathologischen Wertes im 75g-oGTT, mit Ausnahme des Nüchternwertes.

**Gestationsdiabetes mellitus (GDM):** Vorliegen von zwei oder mehr pathologischen Werten im 75g-oGTT oder pathologischer Nüchternwert.

**IGT/GDM:** Gemeinsame Betrachtung der Schwangeren mit IGT oder GDM, d.h. Patientinnen in dieser Gruppe wiesen mindestens einen pathologischen Wert im 75g-oGTT auf.

#### 3.2 Studienkollektiv

In diese Studie wurden alle Patientinnen aufgenommen, die sich zwischen dem 03.05.2006 und dem 09.04.2008 mit Verdacht auf GDM oder mit Überweisung des Gynäkologen zur Mitbetreuung bei GDM im Kompetenzzentrum für Schwangerschaft und Diabetes des Universitätsklinikums der Friedrich-Schiller-Universität Jena vorgestellt haben. Prospektiv ausgeschlossen wurden Frauen mit prägravidem bekanntem Diabetes mellitus, Patientinnen, welche die anonyme Datenerfassung verweigerten sowie Schwangere mit GDM, welche die Kompetenzsprechstunde nur konsultierten, um sich eine Zweitmeinung einzuholen.

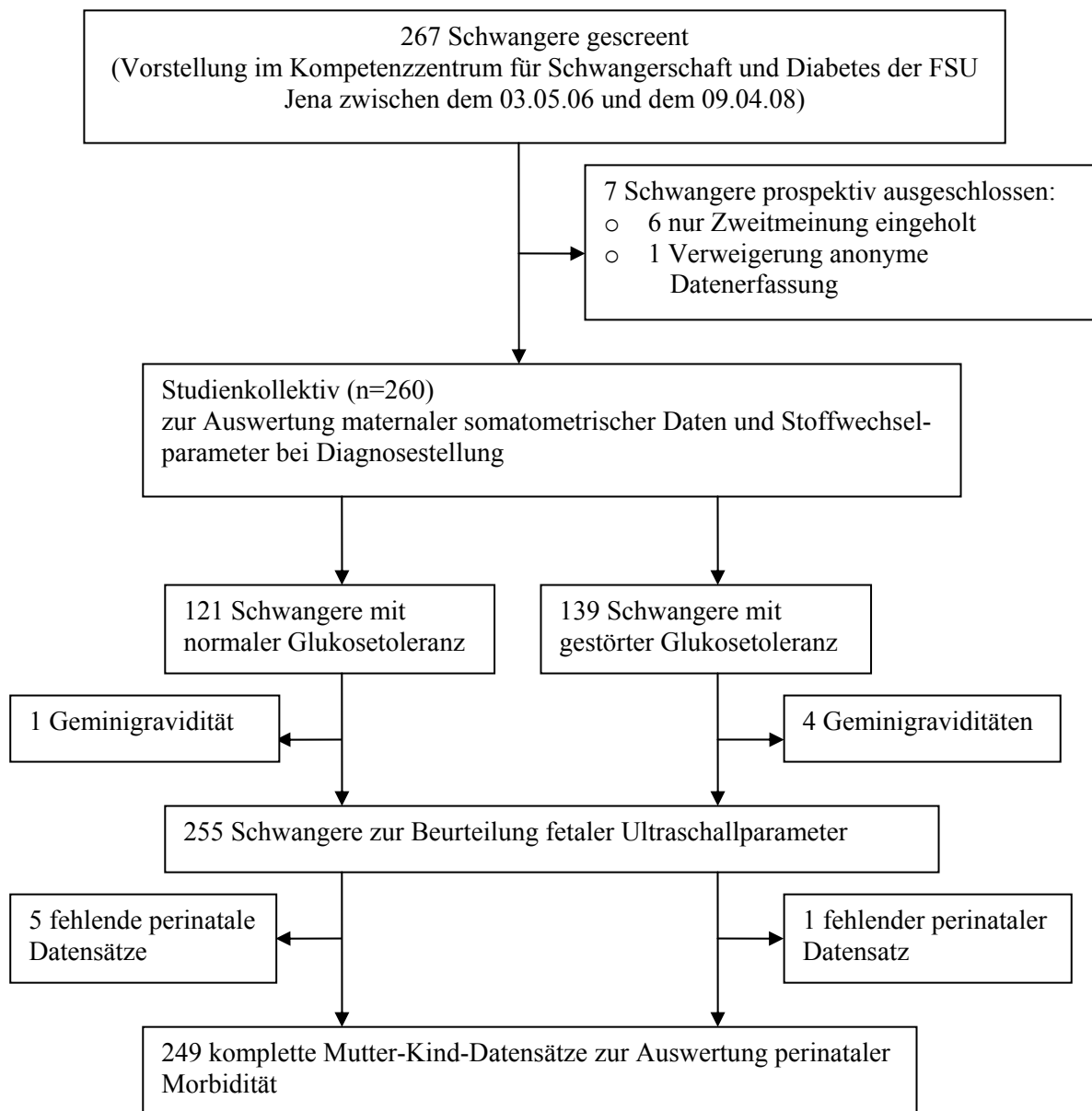
Insgesamt stellten sich 267 Schwangere mit Verdacht auf GDM bzw. Überweisung zur Mitbehandlung bei GDM vor. Davon wurden sieben Patientinnen prospektiv ausgeschlossen, da sie sich nur eine Zweitmeinung eingeholt haben (n=6) bzw. da sie die anonyme Erfassung der Entbindungs- und Kinderdaten ablehnten (n=1). In die Studie wurden somit 260 Patientinnen prospektiv eingeschlossen. 139 Schwangere wiesen einen GDM (n=93) oder eine IGT (n=46) auf. Für die Subgruppenanalyse der Patientinnen mit gestörter Glukosetoleranz (IGT/GDM) in der Schwangerschaft wurden ausschließlich diese 139 Patientinnen betrachtet. Bei der



Auswertung der Therapie sowie der maternalen und perinatale Morbidität wurden Frauen mit IGT und GDM als eine gemeinsame Gruppe analysiert, da sich die Behandlung der Frauen innerhalb dieser beiden Gruppen nicht unterschied und laut internationaler Studien ebenfalls eine vergleichbare perinatale Morbidität vorliegt. Bezüglich der maternalen und perinatalen Morbidität wurde zusätzlich eine gesonderte Analyse der 56 Schwangeren mit Insulintherapie durchgeführt.

Frauen mit normaler Glukosetoleranz (n=121) bildeten die gesunde Vergleichsgruppe.

Die Verteilung des Studienkollektivs ist in Abbildung 1 dargestellt.



**Abbildung 1:** Studienpopulation

Fünf (1,9%) der Schwangerschaften waren Mehrlingsschwangerschaften, wobei diese ausschließlich Zwillingsgraviditäten darstellten. Diese wurden für die Auswertung der maternalen und perinatalen Morbidität sowie der Fetalparameter während der Gravidität, aufgrund des veränderten pathophysiologischen Wachstumsprofils und des abweichenden Risikoprofils, von der Berechnung ausgeschlossen. Nach Exklusion der Geminigraviditäten lagen 255 Mutter-Kind-Paare, davon 120 von stoffwechselgesunden Schwangeren und 135 von Schwangeren mit Glukosetoleranzstörung, vor.

Bei sechs Patientinnen (2,3 %) konnten die perinatalen Daten aufgrund eines Umzuges oder Arztwechsels nicht erfasst werden. Für die Berechnung der maternalen und neonatalen Morbidität verblieben somit 249 komplette Mutter-Kind-Datensätze im Gesamtkollektiv, davon 134 Datensätze von Frauen mit Glukosetoleranzstörung in der Schwangerschaft.

### **3.2.1 Maternale Daten**

#### **Somatometrische Daten der Mutter**

Bei der Erstkonsultation der Schwangeren am Kompetenzzentrum für Schwangerschaft und Diabetes wurden folgende Daten bestimmt:

- Alter in Jahren,
- Vollendete SSW bei der Erstkonsultation,
- Körpergröße in m,
- Aktuelles Körpergewicht in kg,
- Aktueller arterieller Blutdruck in mmHg (Hypertonie wurde als arterieller Blutdruck  $\geq 140/90$  mmHg definiert) sowie medikamentöse antihypertensive Therapie.

Bei der Erstkonsultation und, im Falle des Vorliegens einer Glukosetoleranzstörung, bei jeder weiteren Konsultation wurde jeweils das aktuelle Gestationsalter in vollendeten SSW bestimmt.

Dem Mutterpass bzw. dem jeder Schwangeren ausgehändigten anamnestischen Fragebogen wurden folgende Daten entnommen:

- Gravidität (inklusive der aktuellen Schwangerschaft), lag aktuell die dritte oder höhergradige Schwangerschaft vor, wurde dies als Multigravität definiert,
- Parität, mehr als eine vorausgegangene Geburt wurde als Multiparität definiert,
- Gewicht vor der Schwangerschaft sowie das Gewicht im 1., 2. und 3. Trimenon in kg,
- Nikotin- oder Alkoholabusus während der Schwangerschaft.

Mit Hilfe der Entbindungsakte bzw. durch Befragung der Gynäkologen wurden das Gewicht vor der Entbindung sowie der Blutdruck im Wochenbett bestimmt.

Aus den vorhandenen Daten wurde der prägravide Body-Mass-Index (BMI) durch folgende Formel berechnet:

$$\text{BMI (kg/m}^2\text{)} = \text{Körpergewicht vor der Gravidität (kg)} / \text{Körpergröße (m)}^2.$$

Entsprechend der WHO-Kriterien wurde der  $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$  klassifiziert in:

- Übergewicht:  $\text{BMI } 25,0 - 29,9 \text{ kg/m}^2$ ,
- Adipositas:  $\text{BMI } 30,0 - 39,9 \text{ kg/m}^2$ ,
- Morbide Adipositas:  $\text{BMI} \geq 40,0 \text{ kg/m}^2$

(WHO 1995).

Die Gewichtszunahme während der Schwangerschaft wurde wie folgt analysiert:

$$\text{Gewichtszunahme (kg)} = \text{Gewicht vor der Entbindung (kg)} - \\ \text{Gewicht vor der Schwangerschaft (kg)}.$$

### **Stoffwechselspezifische Daten**

Bei der Erstkonsultation und im Falle des Vorliegens einer Glukosetoleranzstörung in vierwöchigen Abständen wurde der HbA1c-Wert bestimmt. Die Art, der Zeitpunkt und die Werte des Screeningtests wurden dem Mutterpass entnommen. Führte bereits der überweisende Gynäkologe einen diagnostischen 75g-oGTT mit einer qualitätsgesicherten Methode durch, wurden die Daten übernommen. In allen anderen Fällen erfolgte bei Erstkontakt die Durchführung eines 75g-oGTT.

Bei Vorliegen eines GDM oder einer IGT erfolgten in der Regel 14-tägige Konsultationen. Zu jeder Konsultation wurde die maternale Stoffwechseleinstellung der letzten 7 Tage erfasst, dabei wurden der Tagesmittelwert, der mittlere Nüchternwert (ab 22. SSW) sowie der mittlere postprandiale Wert (ab der 24. SSW) ermittelt. Bei Patientinnen, welche mindestens 6 Werte (3 prä- und 3 postprandial) pro Tag bestimmten, wurde der Mittelwert aus dem Taschenreflektometer verwendet, welcher sich auf die Messungen der letzten 14 Tage bezieht. Führten die Schwangeren nur einmal pro Woche ein Tagesprofil durch, so wurde der Mittelwert dieser 6 (3 prä-, 3 postprandial) Blutglukosewerte verwendet.

Zur Beurteilung der Therapie wurde die maximale Insulindosis in IE und die gewichtsadaptierte maximale Insulindosis in IE/kg KG während der Schwangerschaft erfasst.

Die maximale Insulindosis pro kg Körpergewicht in der Schwangerschaft wurde folgendermaßen berechnet:

$$\text{Maximale Insulindosis pro kg Körpergewicht (IE/kg KG)} = \frac{\text{maximale Insulindosis (IE)}}{\text{Gewicht im 3. Trimenon (kg)}}$$

Das Gewicht im 3. Trimenon wurde in der Regel um die 34. SSW erfasst, erfahrungsgemäß liegt in dieser Zeit auch die maximale Insulinresistenz und somit der maximale Insulinbedarf vor.

### **Diabetesassoziierte Risikofaktoren**

Durch gezielte Anamneseerhebung wurden im Rahmen der Erstvorstellung im Kompetenzzentrum folgende Risikofaktoren dokumentiert:

- Familiäre Diabetesbelastung bei Verwandten 1. Grades (Eltern, Geschwister) oder 2. Grades (Großeltern) inklusive des jeweiligen Diabetestyps,
- GDM in einer vorangegangenen Schwangerschaft,
- Geburt eines Kindes mit einem Geburtsgewicht < 2500 g oder mit einem Geburtsgewicht > 4000 g in einer vorausgegangenen Schwangerschaft,
- Aborte, Abruptiones sowie Früh- und Totgeburten in einer vorausgegangenen Schwangerschaft.

### **Schwangerschaftskomplikationen**

Die aktuelle Schwangerschaft wurde auf Vorliegen einer der folgenden Schwangerschaftskomplikationen analysiert:

- vorzeitige Wehentätigkeit, welche als Dokumentation einer regelmäßigen Wehentätigkeit vor der vollendeten 37. SSW definiert wurde,
- Cervixinsuffizienz,
- Frühgeburt: Entbindung vor der vollendeten 37. SSW, dabei wurde weiterhin eine frühe Frühgeburt vor der vollendeten 32. SSW von einer Frühgeburt in der 32. - 36. SSW unterschieden,
- gestationsinduzierte Hypertonie,
- Präeklampsie: Hypertonie ( $> 140/90$  mmHg) und Proteinurie ( $> 0,3\text{g/l}$  in 24h) jenseits der 20. SSW,

Eklampsie: Auftreten von tonisch-klonischen Krämpfen bei präeklampsischen Patientinnen, die keiner anderen Ursache zugeordnet werden konnten,

HELLP-Syndrom: Sonderform der Präeklampsie mit erniedrigter Thrombozytenzahl  $< 100000/\mu\text{l}$  sowie erhöhter ASAT, ALAT, LDH, Bilirubin und D-Dimere,

- Harnwegsinfektion: nachgewiesene pathologische Keimzahl im Urin  $> 10^5$  Keime/ml und Notwendigkeit einer antibiotischen Therapie,
- Spätabort: Geburt eines Kindes ohne Lebenszeichen und weniger als 500 g Geburtsgewicht ab der vollendeten 12. SSW.

Die Daten zum Entbindungsmodus (Spontangeburt, primäre/ sekundäre Sectio caesaria, Forceps- oder Vakuumextraktion), der Geburtsverlauf sowie der Wochenbettverlauf und die Dauer des postpartalen Klinikaufenthaltes wurden mit Hilfe der geburtshilflichen Dokumentation der jeweiligen Entbindungsklinik erfasst.

#### **3.2.2 Kindliche Daten**

Die Daten der Neugeborenen wurden durch Nutzung des zurückgesendeten kindlichen Anamnesebogens sowie durch Einsichtnahme in die geburtshilfliche Dokumentation der jeweiligen Entbindungsklinik erfasst. Bei Verlegung in die Kinderklinik wurden die Dauer und der Grund des Aufenthaltes sowie die stoffwechselspezifischen Daten der neonatologischen Akte entnommen.

### **Fetale Ultraschallmessungen**

Bei der Erstvorstellung im Kompetenzzentrum für Schwangerschaft und Diabetes sowie, bei Vorliegen einer Glukosetoleranzstörung, bei jeder der 14-tägigen Konsultationen wurden die fetalen biometrischen Daten sonographisch bestimmt. Erfolgte die Konsultation im Kompetenzzentrum aus stoffwechselspezifischen Gründen bereits nach einer Woche wurde bei dieser Konsultation auf eine sonographische Untersuchung verzichtet. Bei niedrig normalen Blutglukosewerten und unauffälligem Schwangerschaftsverlauf erfolgten in Ausnahmefällen die Vorstellungen im Kompetenzzentrum und damit auch die sonographischen fetalen Messungen in drei- bis vierwöchigen Abständen.

Dabei wurden folgende biometrische Daten erfasst:

- der fetale Abdominalumfang in mm,
- die Percentile des Abdominalumfanges,
- das fetale Schätzwicht in g,
- die Percentile des Schätzwichtes sowie
- die fetale Bauchhautdicke in mm.

Die Angaben der Percentile erfolgten als 10., 25., 50., 75., 90. bzw. 95. Percentile. Bei Überschreitung einer dieser Percentilen wurde jeweils die nächst höhere Percentile angegeben.

Um die Absolutwerte der biometrischen Messungen der Fetalsonographie bei Diagnosestellung bei stoffwechselgesunden Schwangeren und Schwangeren mit IGT/GDM vergleichen zu können, wurden von allen Schwangeren die Messungen aus der 27. - 28. SSW, welche der mittleren SSW bei Diagnosestellung entspricht, verwendet. So sollten Schwankungen, welche durch ein variierendes Gestationsalters der Feten bedingt sind, vermieden werden. Das Verfahren der Adjustierung an die mittlere SSW wurde auch bei Betrachtung der Fetalparameter bei Beginn einer Insulintherapie genutzt, hier wurde die 29. - 30. SSW als Referenzzeitpunkt heran gezogen, da diese dem mittleren Gestationsalter bei Indikationsstellung für eine Insulintherapie entsprach. Bei Betrachtung der Percentilen des fetalen Abdominalumfanges sowie des fetalen Schätzwichtes wurden die Schwangerschaftswochen nicht korrigiert, da diese Werte keine Altersabhängigkeit aufweisen.

Die Daten der Schwangeren mit einer frühen Frühgeburt (vor vollendeter 32. SSW) wurden bei den Berechnungen der mittleren Fetalparameter vor der Entbindung von der Analyse aus-

geschlossen, um eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der stark abweichenden Messwerte zu vermeiden.

### **Somatometrische Daten des Kindes**

Der geburtshilflichen Dokumentation der jeweiligen Entbindungsklinik wurden folgende kindliche Daten entnommen:

- Größe des Kindes bei der Geburt in cm,
- Geburtsgewicht in g,
- Geschlecht des Kindes sowie
- Gestationsalter bei Geburt in vollendeten SSW.

Unter Verwendung des Geburtsgewichtes, des Geschlechtes und der SSW bei der Entbindung wurde die Percentile des Geburtsgewichtes nach Voigt bestimmt. Dabei wurden Kinder mit einem Geburtsgewicht unter der 10. Percentile als „small for gestational age“ (SGA), Kinder mit einem Geburtsgewicht zwischen der 10. und der 90. Percentile als „appropriate for gestational age“ (AGA) und Kinder mit einem Geburtsgewicht oberhalb der 90. Percentile als „large for gestational age“ (LGA) bezeichnet (Voigt et al. 1996).

### **Perinatale Überwachungsparameter**

Während des Geburtsverlaufes wurde in der jeweiligen Entbindungsklinik die Vitalität des Kindes fortlaufend durch das Schreiben eines Cardiotokogrammes (CTG) überwacht.

Unmittelbar nach der Entbindung erfolgte die Bestimmung des arteriellen Nabelschnur-pH-Wertes zur Überwachung des fetalen Säure-Basen-Status und zum Ausschluss einer fetalen Azidose. Bei ambulanter Entbindung (zu Hause oder im Geburtshaus) wurde der Nabelschnur-pH-Wert nicht bestimmt.

Zur Beurteilung der postnatalen Adaptation des Kindes wurde eine, fünf und zehn Minuten nach der Geburt der APGAR-Wert erhoben, der die 5 Parameter Atmung, Puls, Grundtonus der Muskulatur, Aussehen (Hautfarbe) und Reflexauslösbarkeit des Neugeborenen bewertet. Bei jedem Item konnten 0 bis 2 Punkte vergeben werden, so dass die Maximalpunktzahl 10 betrug (Apgar 1953). APGAR-Werte unter 5 Punkten wurden als Asphyxie bezeichnet. Die Asphyxierate wurde nach 1, 5 und 10 Minuten erfasst, außerdem wurde die Gesamtasphyxie-

rate, das heißt ein APGAR-Wert unter 5 Punkten zu jeglichem Zeitpunkt nach der Geburt, beurteilt.

Im klinischen Verlauf wurden folgende neonatale Morbiditätskriterien eruiert:

- respiratorische Adaptationsstörungen,
- Fehlbildungen,
- Geburtsverletzung,
- Hypoglykämien, Hypokalzämien und Hyperbilirubinämien.

Die Diagnosestellung einer Fehlbildung, eines Geburtstraumas oder einer respiratorischen Anpassungsstörung erfolgte durch den betreuenden Arzt der jeweiligen Klinik. Die Bestimmung der Stoffwechselfparameter und Elektrolyte (Glukose, Bilirubin, Kalzium) geschah indikationsbezogen bei symptomatischer Stoffwechselimbalance des Neugeborenen. Eine Ausnahme stellte die Blutglukosemessung bei Kindern von Müttern mit GDM oder IGT in der Schwangerschaft dar, welche innerhalb der ersten 24 Stunden empfohlen wird.

### **3.3 Behandlungskonzept bei Gestationsdiabetes**

Alle Frauen, welche sich mit Verdacht auf GDM im Kompetenzzentrum für Schwangerschaft und Diabetes vorstellten und noch keinen, mit qualitätsgesicherten Methoden durchgeführten, oGTT vorwiesen, wurden einem solchen mit 75 g Glukose unterzogen. Für die Diagnosestellung wurden die Kriterien der DDG verwendet.

Unmittelbar nach Diagnosestellung erfolgte in der Sprechstunde eine Schulung der Frauen, welche die Themen der Blutglukoseselbstkontrolle, der Tagebuchführung, der Kohlenhydratbilanzierung sowie der Acetonmessung im Urin umfasste. Alle 2 Wochen fanden ambulante Kontrollen statt.

Die Blutglukoseeinstellung erfolgte mit dem Ziel der strengen Normoglykämie: Nüchtern-Blutglukose < 5,0 mmol/l, postprandiale Blutglukose eine Stunde nach der Hauptmahlzeit < 7,7 mmol/l, Tagesmittelwert < 5,5 mmol/l (Deutsche Diabetes Gesellschaft 2001).

Die Blutglukosekontrollen erfolgten jeweils eine Stunde nach den Hauptmahlzeiten, einmal pro Woche wurde zusätzlich ein Tagesprofil erstellt, bestehend aus drei prä- und drei postprandialen Werten. Zur Verlaufskontrolle der Stoffwechseleinstellung wurde des Weiteren in 4-wöchigen Abständen das HbA1c bestimmt.



Bei Nichterreichen des Therapieziels der strengen Normoglykämie wurde, insbesondere bei adipösen Frauen, die Reduktion der Kohlenhydratmenge durchgeführt, wobei jedoch 12 KE nicht unterschritten wurden. Eine Hungerazetonbildung sollte unter allen Umständen vermieden werden. Führt die Kohlenhydratbilanzierung nicht zum Ziel der Normoglykämie wurde eine Insulintherapie begonnen. Dabei erfolgten präprandiale Applikationen eines Normalinsulins, bei erhöhter Nüchternblutglukose Applikation eines NPH-Insulins vor dem Schlafengehen und falls notwendig eine intensivierete Insulintherapie mit 2 Injektionen von NPH-Insulin und 3 bis 6 Injektionen des präprandialen Normalinsulins. Eine stationäre Behandlung wurde nur bei einer Einstellung auf eine intensivierete Insulintherapie und der Teilnahme an einem strukturierten Schulungs- und Behandlungsprogramm für eine intensivierete Insulintherapie erforderlich.

Zusätzlich zu den maternalen Blutglukosewerten wurden die fetalen Ultraschallparameter in das Therapiekonzept einbezogen. Bei einem unauffälligen fetalen Wachstum wurden Blutglukosemittelwerte bis 6,0 mmol/l ohne Einstellung auf Insulin toleriert.

Lagen jedoch fetalsonographische Risikoparameter vor, wurde die Insulintherapie bereits bei Blutglukosetagesmittelwerten zwischen 5,2 und 5,5 mmol/l bzw. Postprandialwerten über 7,0 mmol/l begonnen und für die weitere Behandlung wurden im Verlauf diese niedrigeren Blutglukosezielwerte angestrebt. Als Risikoparameter der Fetalsonographie galten hierbei ein fetaler Abdominalumfang oberhalb der 75. Percentile, ein fetales Schätzwert über der 90. Percentile, eine fetale Bauchhautdicke  $\geq 5,0$  mm sowie ein Percentilenschneiden als Zeichen einer Wachstumsakzelleration.

Die fetale Sonographie erfolgte parallel zu den ambulanten Blutglukosekontrollen im Kompetenzzentrum in 14-tägigen Abständen.

Bei komplikationslosem Schwangerschaftsverlauf erfolgte die stationäre Aufnahme in der Frauenklinik zum voraussichtlichen Entbindungstermin bzw. bei Einsetzen regelmäßiger Wehen.

### **3.4 Labormethoden**

#### **3.4.1 Maternale Laborparameter**

##### **Bestimmung der Blutglukose**

In der Sprechstunde des Kompetenzzentrums für Schwangerschaft und Diabetes erfolgte die Analyse der Blutglukosekonzentration mit Hilfe des automatischen Analysators Super GL Ambulance (Dr. Müller Gerätebau GmbH, Freital). Das Messprinzip beruht auf einem enzymatisch-amperometrischen Verfahren. Mit dieser Methode wurden die Blutglukosekonzentrationen während des 75g-oGTT bestimmt und die Parallelmessung mit den Taschenreflektometern der Schwangeren zu jeder Konsultation durchgeführt, um die Messgenauigkeit der Geräte zu überprüfen.

Zur Blutglukose-Selbstkontrolle wurden die Taschenreflektometer Ascensia Contour (Bayer Health-Care, Leverkusen) verwendet. Die Bestimmung der Blutglukosekonzentration basiert ebenfalls auf einem enzymatisch-amperometrischen Messprinzip. Beide Geräte messen vollblutkalibriert.

Die Kontrolle der Vollständigkeit der Tagebucheinträge erfolgte durch Abrufen der im Messgerät gespeicherten Blutglukosewerte.

##### **Bestimmung des HbA1c**

Die Bestimmung des glykosylierten Hämoglobins A1c erfolgte mit dem TOSOH Glykohämoglobin-Analyser HLC-723 GHbV (TOSOH CORPORATION, Tokio, Japan) unter Anwendung einer High Performance Liquid Chromatography (HPLC). Der Normbereich liegt zwischen 4,4 - 5,9%, das entspricht einem Mittelwert von  $5,15\% \pm 2 \text{ SD}$ .

#### **3.4.2 Kindliche Laborparameter**

##### **Bestimmung der Blutglukose**

Auf der Wöchnerinnenstation wurde die Blutglukose der Neugeborenen im kapillären Vollblut mit dem HaemoCue Glucose 201 DM Analyzer (HaemoCue AG, Wetzikon, Schweiz) bestimmt. Das Messverfahren basiert auf der Transmissionsphotometrie.

Bei Neugeborenen, welche auf die Neonatologie verlegt wurden, erfolgte die Messung der Blutglukose im heparinisiertem Vollblut mit dem ABL 800 Flex (Radiometer GmbH, Kopenhagen, Dänemark).

Als Hypoglykämie wurde ein Blutglukosespiegel  $< 1,7$  mmol/l in den ersten 72 Stunden bzw.  $< 2,2$  mmol/l ab 72 Stunden post natum definiert.

### **Bestimmung des arteriellen Nabelschnur-pH-Wertes**

Die Analysierung des arteriellen Nabelschnur-pH-Wertes erfolgte sofort nach der Geburt im Kreißsaal mit dem Blutgasanalysator ABL 800 Flex der Firma Radiometer GmbH (Kopenhagen, Dänemark). Nabelschnurarterien-pH-Werte von 7,11 bis 7,19 wurden als Präazidose und Werte  $\leq 7,10$  als Azidose definiert.

### **Bestimmung des Kalziums**

Das Gesamtkalzium der Neugeborenen wurde im Zentrallabor des Universitätsklinikums der FSU Jena mit dem klinisch-chemischen Analyseautomaten ARCHITECT c8000 (Abott GmbH & Co. KG, Wiesbaden) unter Nutzung eines komplexometrischen Verfahrens bestimmt. Das Testprinzip beruht auf der Reaktion des Kalziums mit dem Arsenazo-III-Farbstoff, wobei in saurer Lösung ein blauer Komplex gebildet wird. Die entstandene Farbe wird bei 660 nm gemessen und ist proportional zur Kalziumkonzentration in der Probe. Der Referenzbereich liegt bei 1,96 – 2,66 mmol/l. Werte  $< 1,96$  mmol/l wurden als Hypokalzämie definiert.

### **Bestimmung des Bilirubins**

Zur Bestimmung der Bilirubinkonzentration der Neugeborenen wurden sowohl das Neugeborenenbilirubin als auch das Gesamtbilirubin verwendet. Beide Messungen erfolgten am klinisch-chemischen Analyseautomaten ARCHITECT c8000 (Abott GmbH & Co. KG, Wiesbaden).

Das Prinzip der Neugeborenenbilirubinbestimmung besteht in einer Direkt-Photometrie. Dabei nutzt man die Tatsache, dass Bilirubin und Hämoglobin Licht bei 444 nm absorbieren, aber nur Hämoglobin auch Licht bei 572 nm absorbiert. Aus der Differenz der gemessenen Extinktionswerte wird die Bilirubinkonzentration berechnet. Der Normbereich ist abhängig vom Alter des Neugeborenen und beträgt am 2. Lebenstag 0 – 130  $\mu\text{mol/l}$ , am 3. Lebenstag 0 – 165  $\mu\text{mol/l}$  und ab dem 4. Lebenstag 0 – 200  $\mu\text{mol/l}$ .

Das Gesamtbilirubin wurde mit der DPD-Methode bestimmt. Dabei wird zunächst das unkonjugierte Bilirubin mit Hilfe eines Netzmittels freigesetzt und anschließend das Gesamtbilirubin mit einer Azoaminverbindung zum Azobilirubin gekoppelt. Durch Azobilirubin wird die Extinktion bei 548 nm erhöht, diese Zunahme ist proportional zur Konzentration des Gesamtbilirubins. Die Normalwerte sind ebenfalls altersabhängig und betragen am 1. Lebenstag  $< 102,6 \mu\text{mol/l}$ , am 2. Lebenstag  $< 171,0 \mu\text{mol/l}$ , am 3. – 5. Lebenstag  $< 205,2 \mu\text{mol/l}$  und ab dem 7. Lebenstag  $< 171,0 \mu\text{mol/l}$ .

Bilirubinkonzentrationen oberhalb der jeweiligen alters- und methodenabhängigen Normwerte wurden als Hyperbilirubinämie definiert.

### 3.5 Statistik

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte computergestützt mit SPSS für Windows Version 15.0 (Statistical Package for Social Science®, Inc. Chicago, IL, USA). Normalverteilte Werte wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung ( $\bar{x} \pm s$ ), nicht-normalverteilte Werte als Median [Minimum - Maximum] angegeben.

Mittelwerte unabhängiger Stichproben wurden mittels des zweiseitigen T-Tests für unabhängige Stichproben verglichen, Unterschiede bei der Häufigkeitsverteilung wurden mit dem Chi-Quadrat-Test oder dem Fishers Exact-Test untersucht.

Zur Beurteilung der Stärke eines Zusammenhanges zwischen zwei Variablen wurde die Korrelationsanalyse nach Pearson verwendet.

Für die Analyse möglicher Prognosefaktoren für eine Insulintherapie wurden binäre logistische Regressionen und Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier durchgeführt. In diese Analysen wurden nur Schwangere mit IGT oder GDM eingeschlossen.

Als statistisch signifikant wurde eine zweiseitige Irrtumswahrscheinlichkeit  $p < 0,05$  und als hoch signifikant  $p < 0,01$  angenommen.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Maternale Charakteristik des Studienkollektivs

Die Schwangeren wurden bezüglich der somatometrischen Daten und des diabetes-assoziierten Risikoprofils charakterisiert. Bei den folgenden Berechnungen erfolgen jeweils zwei Gruppenvergleiche.

Zum einen werden Frauen mit normaler Glukosetoleranz in der Schwangerschaft mit Frauen mit IGT und mit Frauen mit GDM verglichen.

In einer zweiten Berechnung erfolgt der Vergleich zwischen der Gruppe der gesunden Schwangeren und der Gesamtgruppe der Schwangeren mit Glukosetoleranzstörung (IGT/GDM), wobei in dieser Gruppe Frauen mit IGT und GDM zusammengefasst werden

#### 4.1.1 Somatometrische Daten

Die Frauen des Studienkollektivs waren bei Erstvorstellung im Mittel  $30,6 \pm 5,7$  Jahre [18 - 46] alt, wobei 53,5 % (n=139) der Frauen ein Alter  $\geq 30$  Jahre aufwiesen.

Der mittlere prägravide BMI betrug  $25,4 \pm 5,8$  kg/m<sup>2</sup> [15,2 – 47,9]. Bei Verwendung des von der WHO definierten Grenzwertes von 25 kg/m<sup>2</sup> (1995) lag bei 41,2% (n=106) eine Überschreitung der oberen Norm vor, davon zeigten:

- 21,0% (n=54) ein Übergewicht,
- 17,9% (n=46) eine Adipositas und
- 2,3% (n=6) eine morbid Adipositas.

Die mittlere Gewichtszunahme während der Gravidität betrug im Gesamtkollektiv  $14,9 \pm 6,4$  kg [-3,0 – 36,5] (Tabelle 2).

Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied des mittleren Alters, der Gewichtszunahme während der Schwangerschaft sowie der Gewichtszunahme von Beginn der Schwangerschaft bis zum Zeitpunkt der Diagnostik auf eine Glukosetoleranzstörung zwischen den Gruppen festgestellt werden.

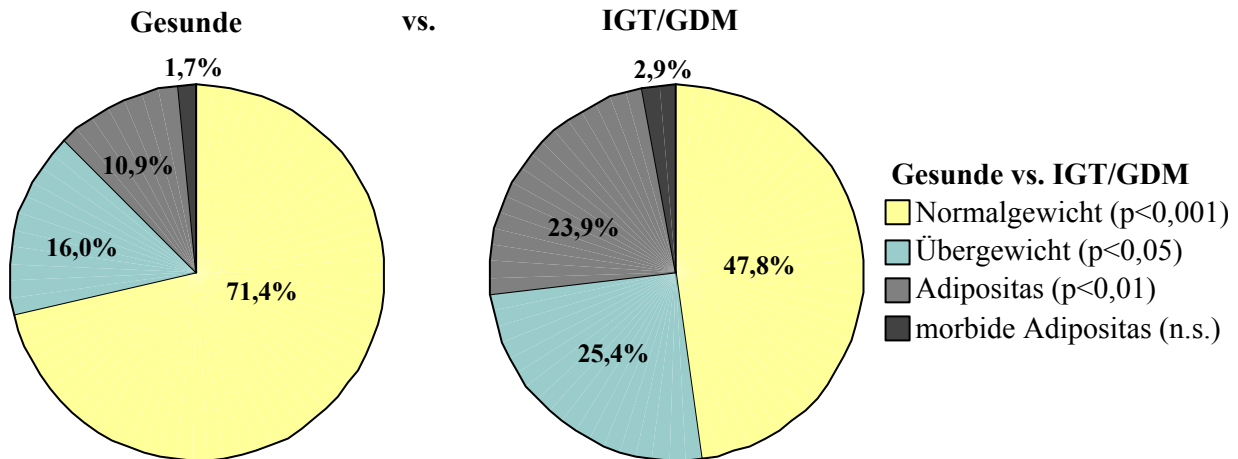
**Tabelle 2:** Somatometrische Daten der Mutter

	<b>Gesunde Frauen</b> (n = 121)	<b>IGT</b> (n = 46)	<b>GDM</b> (n = 93)	<b>IGT/GDM</b> (n=139)	<b>Signifikanzniveau</b> 1=gesund vs. IGT 2=gesund vs. GDM 3=gesund vs. IGT/GDM 4=IGT vs. GDM
<b>Alter bei Erst-konsultation (Jahre)</b>	30,1 ± 5,6	30,0 ± 5,2	31,4 ± 6,0	30,9 ± 5,7	1;2;3;4 n.s.
<b>Alter ≥ 30 Jahre (%)</b>	47,1	58,7	59,1	59,0	1;2;3;4 n.s.
<b>Gewichtszunahme in der Gravidität (kg)*</b>	15,0 ± 6,1	14,4 ± 5,7	15,0 ± 7,1	14,8 ± 6,6	1;2;3;4 n.s.
<b>Gewichtszunahme bis Diagnostik (kg)°</b>	9,9 ± 4,8	10,4 ± 9,9	9,4 ± 5,8	9,7 ± 5,6	1;2;3;4 n.s.
<b>BMI vor der Gravidität (kg/m²)°</b>	24,0 ± 5,1	25,1 ± 5,2	27,3 ± 6,5	26,6 ± 6,2	1 n.s./ 2 p<0,001/ 3;4 p<0,05
<b>BMI ≥ 25 kg/m² (%)°</b>	28,6	41,3	57,6	52,2	2;3 p<0,001/ 1;4n.s.
BMI 25 – 29,9 kg/m²	16,0	21,7	27,2	25,4	2 p<0,05/ 1;3;4 n.s.
BMI ≥ 30 kg/m²	12,6	19,6	30,4	26,8	2 p=0,01/ 3 p<0,01/ 1;4 n.s.

\*n = 251, fehlende Angaben bei 9 Schwangeren (3,5%);

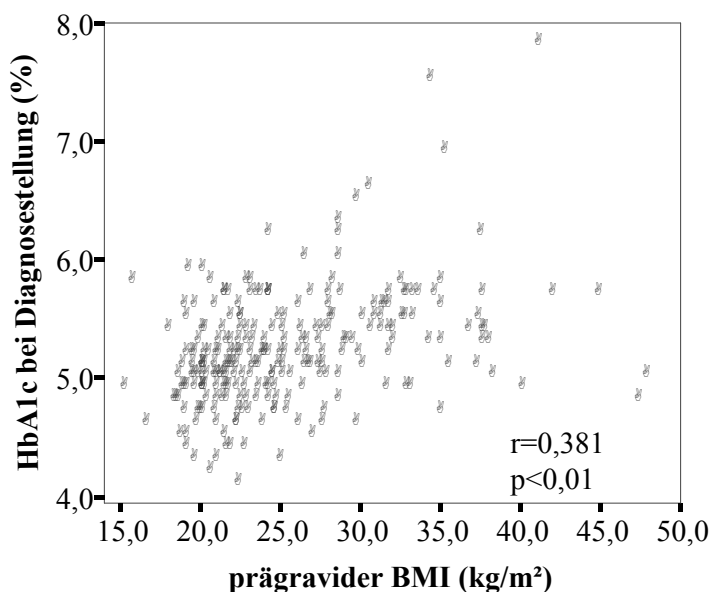
°n = 257, fehlende Daten bei 3 Patientinnen (1,2%)

Stoffwechselgesunde Frauen wiesen im Vergleich zur Gesamtgruppe der Schwangeren mit IGT/GDM einen statistisch signifikant geringeren mittleren BMI auf ( $24,0 \pm 5,1 \text{ kg/m}^2$  vs.  $26,6 \pm 6,2 \text{ kg/m}^2$ ;  $p < 0,05$ ). Dabei zeigte dieser einen kontinuierlichen Anstieg mit Zunahme des Schweregrades der Glukosetoleranzstörung. Der mittlere BMI betrug bei gesunden Frauen  $24,0 \pm 5,1 \text{ kg/m}^2$ , bei Frauen mit IGT  $25,1 \pm 5,2 \text{ kg/m}^2$  und bei Frauen mit GDM  $27,3 \pm 6,5 \text{ kg/m}^2$  (gesund vs. IGT n.s.; gesund vs. GDM  $p < 0,001$ ). Vergleichbare Ergebnisse ließen sich bei Betrachtung der Prävalenz eines BMI  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  beobachten, welche bei den gesunden Frauen bei 28,6%, bei IGT bei 41,3%, bei GDM bei 57,6% und bei GDM/IGT bei 52,2% lag (gesund vs. GDM sowie gesund vs. IGT/GDM  $p < 0,001$ ) (Tabelle 2). Die Verteilung des prägraviden BMI im Vergleich gesunder Schwangerer und Schwangerer mit IGT/GDM ist in Abbildung 2 dargestellt.



**Abbildung 2:** Gewichtsverteilung bei Gesunden vs. bei Schwangeren mit IGT/GDM

Der prägravid BMI korrelierte positiv mit dem glykosylierten Hämoglobin A1c bei Diagnosestellung ( $r=0,381$ ,  $p<0,01$ ) (Abbildung 3).



**Abbildung 3:** Korrelation des prägraviden BMI mit dem HbA1c bei Diagnosestellung

#### 4.1.2 Anamnestische Risikofaktoren

Die Prävalenz eines GDM in einer vorangegangenen Schwangerschaft betrug bei Frauen mit IGT/GDM 12,2% und war damit signifikant höher als bei Frauen mit normaler Glukosetoleranz in der aktuellen Schwangerschaft (4,2 %;  $p<0,05$ ). Der Anteil der Schwangeren mit einem vorherigen GDM stieg mit Zunahme des Schweregrades der Glukosetoleranzstörung (gesund 4,2%; IGT 8,7%; GDM 14,0%; gesund vs. GDM  $p<0,05$ ).

13,7% der Schwangeren mit IGT/GDM sowie 2,5% der gesunden Schwangeren gaben eine Frühgeburt in einer vorherigen Schwangerschaft an, dieser Unterschied war statistisch signifikant ( $p=0,01$ ) (Tabelle 3).

**Tabelle 3:** Anamnestische Risikofaktoren

	<b>Gesunde Frauen</b> (n = 121)	<b>IGT</b> (n = 46)	<b>GDM</b> (n = 93)	<b>IGT/GDM</b> (n=139)	<b>Signifikanzniveau</b> 1=gesund vs. IGT 2=gesund vs. GDM 3=gesund vs. IGT/GDM 4=IGT vs. GDM
<b>Gestationsdiabetes (%)</b>	4,2	8,7	14,0	12,2	<b>2;3</b> $p<0,05$ / <b>1;4</b> n.s.
<b>Frühgeburt (%)</b>	2,5	10,9	15,1	13,7	<b>1</b> $p<0,05$ / <b>2</b> $p<0,001$ / <b>3</b> $p=0,01$ / <b>4</b> n.s.
<b>Totgeburt (%)</b>	0,8	0	1,1	0,7	<b>1;2;3;4</b> n.s.
<b>Abort (%)</b>	20,0	28,3	28,0	28,1	<b>1;2;3;4</b> n.s.
<b>≥ 2 Aborte (%)</b>	5,8	10,9	9,7	10,1	<b>1;2;3;4</b> n.s.
<b>Geburt ≥ 4000g (%)</b> <b>(makrosomes Kind)</b>	8,3	4,3	12,9	10,1	<b>1;2;3;4</b> n.s.
<b>Geburt ≤ 2500g (%)</b>	4,2	4,3	7,5	6,5	<b>1;2;3;4</b> n.s.
<b>Familiäre Diabetesbelastung (%)<sup>#</sup></b>	60,2	47,8	71,0	63,3	<b>4</b> $p<0,01$ / <b>1;2;3</b> n.s.
Verwandte 1. Grades	24,6	19,6	35,5	30,2	<b>1;2;3;4</b> n.s.
Verwandte 2. Grades	47,5	41,3	50,5	47,5	<b>1;2;3;4</b> n.s.
Verwandte 1. und 2. Grades	11,9	13,0	15,1	14,4	<b>1;2;3;4</b> n.s.
<b>Prägravide medikamentös behandelte Hypertonie (%)<sup>°</sup></b>	0,8	2,2	5,4	4,3	<b>2</b> $p<0,05$ / <b>1;3;4</b> n.s.
<b>Nikotin in der Schwangerschaft (%)</b>	9,1	15,2	8,6	10,8	<b>1;2;3;4</b> n.s.
Keine Angabe	9,1	2,2	1,1	1,4	

\*n=259, fehlende Daten von einer Patientin (0,4%); <sup>#</sup>n=257, fehlende Daten von 3 Patientinnen (1,2%); <sup>°</sup>n=258, fehlende Daten von 2 Patientinnen (0,8%)

Die weitere geburtshilfliche Anamnese ergab bei 0,8% der Gesunden bzw. 0,7% der Frauen mit IGT/GDM eine Totgeburt, bei 20,0% bzw. 28,1% Aborte, bei 8,3% bzw. 10,1% die Geburt eines Kindes mit einem Geburtsgewicht über 4000 g und bei 4,2% bzw. 6,5% die Geburt eines Kindes mit einem Geburtsgewicht unter 2500 g. Zwischen den einzelnen Gruppen waren keine signifikanten Unterschiede nachweisbar, jedoch hatten Frauen mit GDM häufiger einen Abort sowie die Geburt eines Kindes über 4000 g oder unter 2500 g in der Anamnese (Tabelle 3).



Die familiäre Diabetesbelastung betrug bei stoffwechselgesunden Schwangeren 60,2% und bei Schwangeren mit IGT/GDM 63,3%, dabei wiesen

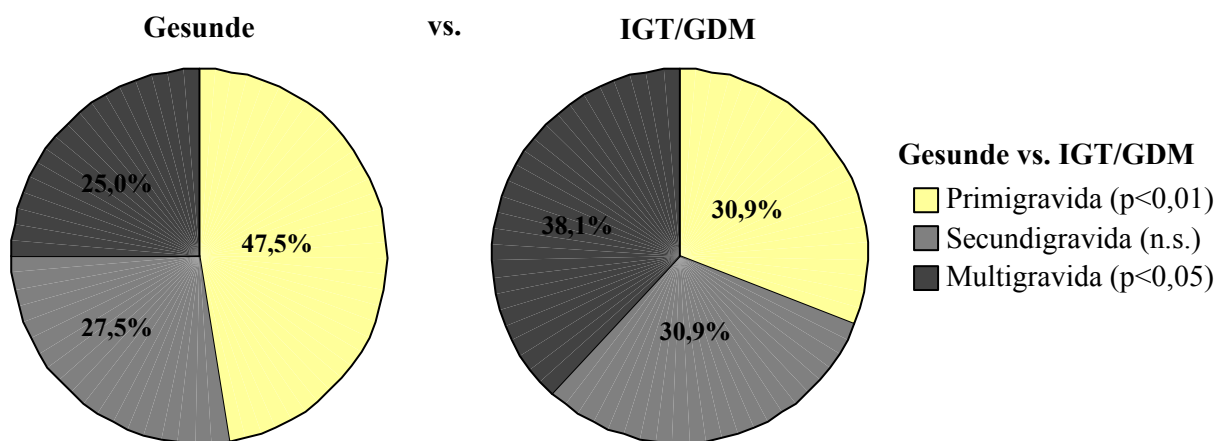
- 24,6% vs. 30,2% (n.s.) Familienangehörige ersten Grades,
- 47,5% vs. 47,5% (n.s.) Familienangehörige zweiten Grades sowie
- 11,9% vs. 14,4% (n.s.) Familienangehörige sowohl ersten als auch zweiten Grades auf.

Statistisch waren die Unterschiede in der familiären Diabetesbelastung zwischen Schwangeren mit IGT/GDM und stoffwechselgesunden Schwangeren nicht signifikant.

Bei Frauen mit IGT lag im Vergleich zu Frauen mit GDM eine signifikant niedrigere familiäre Diabetesbelastung vor (47,8% vs. 71%;  $p < 0,01$ ) (Tabelle 3).

Frauen mit GDM zeigten eine signifikant höhere Prävalenz einer prägraviden medikamentös behandelten Hypertonie als gesunde Frauen (5,4% vs. 0,8%;  $p < 0,05$ ) (Tabelle 3).

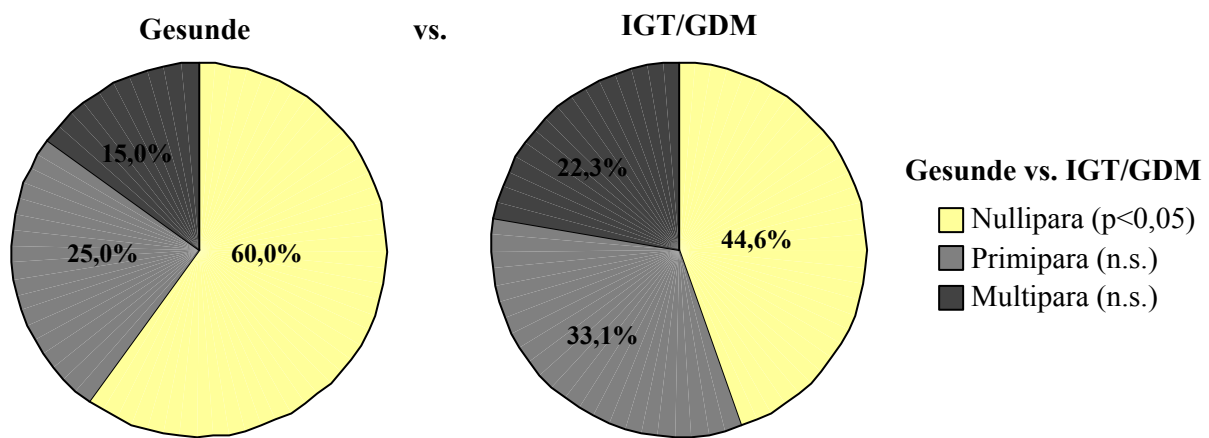
Bei Schwangeren mit IGT/GDM lag signifikant häufiger eine Multigravidität als bei stoffwechselgesunden Schwangeren vor (38,1% vs. 25,0%;  $p < 0,05$ ). Die Anzahl der Graviditäten sowie deren Verteilung bei Gesunden und Schwangeren mit IGT/GDM sind in Abbildung 4 dargestellt.



**Abbildung 4:** Aktuelle Gravidität bei Gesunden vs. Schwangeren mit IGT/GDM

Nulliparität fand sich signifikant seltener bei Schwangeren mit IGT/GDM als bei gesunden Frauen (44,6% vs. 60,0%;  $p < 0,05$ ). Dabei war die Häufigkeit einer Nulliparität bei stoffwechselgesunden Schwangeren (60,0%) und Schwangeren mit IGT (56,5%) vergleichbar, während Schwangere mit GDM in 37,6% und damit signifikant seltener als gesunde Schwangere ( $p < 0,01$ ) bzw. Schwangere mit IGT ( $p < 0,05$ ) eine solche aufwiesen (Abbildung 5).

Mit Zunahme der Schwere der Glukosetoleranzstörung lagen häufiger eine Multigravidität und eine Multiparität vor.



**Abbildung 5:** Parität bei Gesunden vs. Schwangeren mit IGT/GDM

Schwangere mit IGT/GDM wiesen signifikant häufiger einen Hauptschulabschluss als stoffwechselgesunde Schwangere (15,5% vs. 5,0%;  $p<0,05$ ) und signifikant seltener als diese ein Abitur auf (37,2% vs. 59,4%;  $p=0,001$ ). Außerdem waren Frauen mit IGT/GDM signifikant häufiger arbeitslos als stoffwechselgesunde Frauen (24,4% vs. 14,2%;  $p<0,05$ ) (Tabelle 5). Während sich zwischen arbeitslosen Schwangeren und Schwangeren mit einer Beschäftigung kein signifikanter Unterschied des prägravid BMI ( $26,1 \pm 6,1 \text{ kg/m}^2$  vs.  $25,2 \pm 5,8 \text{ kg/m}^2$ ; n.s.), der Rate vorangegangener Frühgeburten (12,5% vs. 5,6%; n.s.) sowie der Häufigkeit eines GDM in einer vorherigen Schwangerschaft (12,5% vs. 8,2%; n.s.) nachweisen ließ, fand sich bei Frauen mit einem Abitur ein signifikant geringerer BMI ( $23,5 \pm 3,9 \text{ kg/m}^2$  vs.  $27,3 \pm 3,8 \text{ kg/m}^2$ ;  $p<0,001$ ) sowie eine signifikant geringere Rate vorangegangener Frühgeburten (2,8% vs. 9,0%;  $p<0,05$ ) als bei Frauen mit Haupt- oder Realschulabschluss. Die Angaben bezüglich eines GDM in einer vorherigen Schwangerschaft unterschieden sich jedoch nicht signifikant (8,3% vs. 9,8%; n.s.) zwischen Frauen mit und ohne Abitur.

**Tabelle 4:** Sozialstatus

	<b>gesunde Frauen</b> (n=121)	<b>IGT</b> (n=46)	<b>GDM</b> (n=91)	<b>IGT/GDM</b> (n=139)	<b>Signifikanzniveau</b> 1=gesund vs. IGT 2=gesund vs. GDM 3=gesund vs. IGT/GDM 4=IGT vs. GDM
<b>Schulabschluss*</b>					
9. Klasse (%)	5,0	18,6	14,0	15,5	1;2;3 p<0,05/ 4 n.s.
10. Klasse (%)	35,6	46,5	47,7	47,3	1;2;3;4 n.s.
Abitur (%)	59,4	34,9	38,4	37,2	1 p=0,01/2 p<0,01/ 3 p=0,001/ 4 n.s.
<b>Arbeitslosigkeit (%)°</b>	14,2	26,7	23,3	24,4	3 p<0,05/1;2;4 n.s.

\*n=230, fehlende Daten von 30 Patientinnen (11,5 %);

°n=244, fehlende Daten von 16 Patientinnen (6,2 %)

## 4.2 Maternale Glukosestoffwechsellaage bei Diagnosestellung

Bei 104 Schwangeren (40,0%), welche sich in der Kompetenzsprechstunde vorstellten, lag ein pathologischer Screeningwert eine Stunde nach Aufnahme von 50 g Glukose vor. Weitere 20 Frauen stellten sich mit einem pathologischen Ergebnis eines 75g-oGTT, welches mittels Taschenreflektometer und nicht mit einer qualitätsgesicherten Methodik erhoben wurde, vor. Diese Tests wurden von uns mit einer Labormethode wiederholt, wobei sich bei 50% (n=10) die Diagnose einer Glukosetoleranzstörung bestätigte.

Bei stoffwechselgesunden Frauen war im Vergleich zu Frauen mit IGT/GDM signifikant häufiger ein klassisches Screening vorausgegangen (62,0% vs. 20,9%, p<0,001). Schwangere ohne ein Screening wiesen im Vergleich zu Schwangeren mit Screening einen höheren BMI ( $26,5 \pm 6,6 \text{ kg/m}^2$  vs.  $23,9 \pm 4,5 \text{ kg/m}^2$ ; p<0,001), häufiger ein prägraviden BMI  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  (47,7% vs. 31,7%; p<0,05) bzw.  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  (26,1% vs. 11,5%; p<0,01), eine Multiparität (23,2% vs. 12,5%; p<0,05), Frühgeburten in vorausgegangenen Schwangerschaften (13,5% vs. 1,0%; p<0,001), die Geburt eines Kindes unter 2500 g Geburtsgewicht (7,7% vs. 1,9%; p<0,05) sowie einen GDM in einer vorherigen Schwangerschaft (11,6% vs. 3,8%; p<0,05) auf.

Das Screening wurde im Mittel in der  $26,0 \pm 3,0$  SSW durchgeführt. Der Mittelwert des 50g-Glukoscreenings zeigte einen Anstieg von  $8,8 \pm 1,1 \text{ mmol/l}$  bei gesunden Frauen, über  $9,4 \pm 1,4 \text{ mmol/l}$  bei IGT auf  $10,0 \pm 2,3 \text{ mmol/l}$  bei GDM (Tabelle 5).

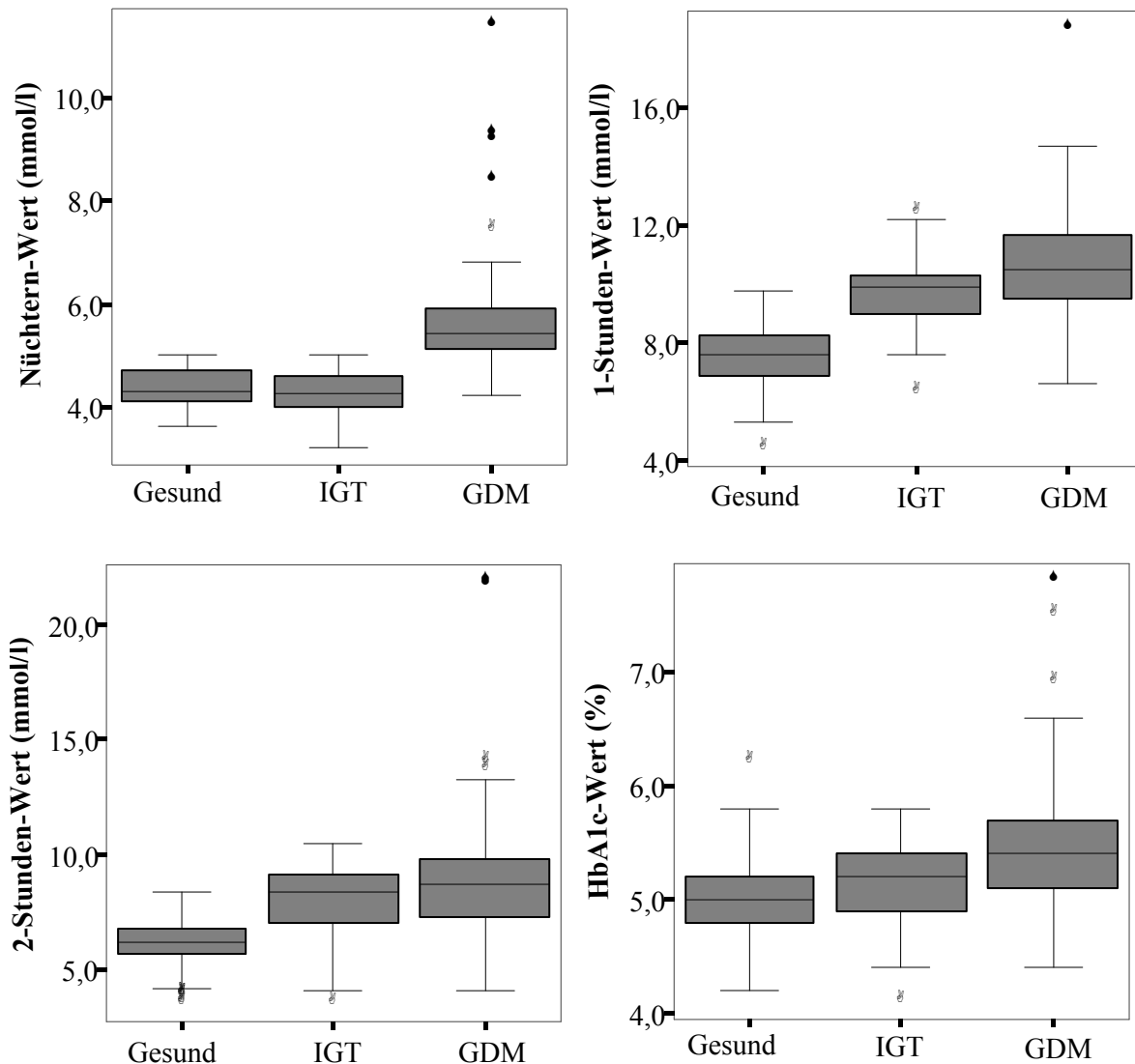
**Tabelle 5:** Maternale Stoffwechseldaten bei Diagnosestellung

	<b>Gesunde Frauen</b> (n=121)	<b>IGT</b> (n=46)	<b>GDM</b> (n=93)	<b>IGT/GDM</b> (n=139)	<b>Signifikanzniveau</b> 1=gesund vs. IGT 2=gesund vs. GDM 3=gesund vs. IGT/GDM 4=IGT vs. GDM
<b>Screening (%)</b> <sup>o</sup>	62,0	15,2	23,7	20,9	1;2;3 p<0,001/ 4 n.s.
<b>SSW bei Screening</b>	25,9 ± 3,1	27,4 ± 3,6	26,1 ± 2,4	26,4 ± 2,8	1;2;3;4 n.s.
<b>Screeningwert (mmol/l)</b> <sup>o</sup>	8,8 ± 1,1	9,4 ± 1,4	10,0 ± 2,3	9,8 ± 2,1	2;3 p<0,05/ 1;4 n.s.
<b>SSW bei 75 g oGTT*</b>	27,7 ± 4,1	28,1 ± 3,3	25,8 ± 5,0	26,6 ± 4,5	2;4 p<0,01/ 3 p<0,05/ 1 n.s.
<b>75 g oGTT*</b>					
Nüchtern (mmol/l)	4,4 ± 0,4	4,3 ± 0,4	5,7 ± 1,1	5,2 ± 1,1	2;3;4p<0,001/ 1 n.s.
1-Stundenwert (mmol/l)	7,6 ± 1,1	9,8 ± 1,2	10,6 ± 2,0	10,3 ± 1,8	1;2;3p<0,001/ 4 p<0,01
2-Stundenwert (mmol/l) <sup>#</sup>	6,2 ± 1,0	8,0 ± 1,7	8,9 ± 2,8	8,6 ± 2,5	1;2;3p<0,001/ 4 p<0,05
<b>HbA1c (%)</b>	5,0 ± 0,4	5,2 ± 0,4	5,5 ± 0,6	5,4 ± 0,5	1 p=0,05/ 2;3 p<0,001/ 4 p=0,001

\*n=252; bei 8 Patientinnen ist kein oGTT durchgeführt wurden (3,1%); <sup>#</sup>n=250; bei 2 Patientinnen ist oGTT vorzeitig abgebrochen wurden (3,9%); <sup>o</sup>n=104 Patientinnen mit Screening

Die Schwangeren des Gesamtkollektivs unterzogen sich im Mittel in der 27,1 ± 4,4 SSW [7 - 37] dem oGTT, wobei dieser bei Schwangeren mit IGT signifikant später erfolgte als bei Schwangeren mit GDM (28,1 ± 3,3 SSW vs. 25,8 ± 5,0 SSW; p<0,01).

Die Nüchternwerte im oGTT unterschieden sich signifikant zwischen Gesunden und Patientinnen mit GDM (4,4 ± 0,4 mmol/l vs. 5,7 ± 1,1 mmol/l; p<0,001) sowie zwischen Patientinnen mit IGT und mit GDM (4,3 ± 0,4 mmol/l vs. 5,7 ± 1,1 mmol/l; p<0,001). Die 1- und 2-Stundenwerte waren zwischen allen Gruppen signifikant verschieden, wobei sich ein kontinuierlicher Anstieg von gesunden Frauen über Frauen mit IGT bis hin zu Frauen mit GDM beobachten ließ (1-Stundenwert: 7,6 ± 1,1 mmol/l vs. 9,8 ± 1,2 mmol/l vs. 10,6 ± 2,0 mmol/l; gesund vs. IGT p<0,001; gesund vs. GDM p<0,001; 2-Stundenwert: 6,2 ± 1,0 mmol/l vs. 8,0 ± 1,7 mmol/l vs. 8,9 ± 2,8 mmol/l; gesund vs. IGT p<0,001; gesund vs. GDM p<0,001). Die Verteilung der Blutglukosewerte beim 75g-oGTT in Abhängigkeit von der Glukosetoleranz ist der Abbildung 6 und der Tabelle 5 zu entnehmen.



**Abbildung 6:** 75 g oGTT und HbA1c-Wert bei Diagnosestellung in Abhängigkeit von der Glukose-toleranzbeurteilung

Der mittlere HbA1c bei Diagnosestellung betrug bei gesunden Frauen  $5,0 \pm 0,4\%$ , bei Frauen mit IGT  $5,2 \pm 0,4\%$  (gesund vs. IGT=0,05) und bei Frauen mit GDM  $5,5 \pm 0,6\%$  (gesund vs. GDM  $p<0,001$ ; IGT vs. GDM  $p=0,001$ ) (Tabelle 5, Abbildung 6).

### 4.3 Maternale Morbidität

Bei 8,2% ( $n=11$ ) der Schwangeren mit IGT/GDM trat eine gestationsinduzierte Hypertonie auf, damit erkrankten sie signifikant häufiger als gesunde Schwangere (1,7%;  $p<0,01$ ). Die Rate der Präeklampsie (4,5% vs. 1,7%; n.s.), des HELLP-Syndroms (2,2% vs. 0%; n.s.), der Harnwegsinfektionen (10,4% vs. 6,1%; n.s.), der vorzeitigen Wehentätigkeit (13,4% vs. 7,0%; n.s.) und der Cervixinsuffizienz (11,9% vs. 5,2%, n.s.) lag bei Frauen mit IGT/GDM

höher als bei gesunden Frauen, unterschied sich jedoch nicht statistisch signifikant (Tabelle 6).

Ein Spätabort wurde im Gesamtkollektiv einmal beobachtet und trat als intrauteriner Fruchttod in der 16. SSW bei einer Patientin mit GDM auf. Ebenfalls einmal ereignete sich eine Totgeburt in der 39. SSW, wobei diese bei einer stoffwechselgesunden Frau auftrat (Tabelle 6).

Eine Sectio caesaria wurde bei 26,1% (n=30) der stoffwechselgesunden Schwangeren und bei 35,1% (n=47) der Schwangeren mit IGT/GDM durchgeführt, dabei erfolgte bei 11,3% (n=13) bzw. 20,9% (n=28) eine primäre und bei 14,8% (n=17) bzw. 14,2% (n=19) eine sekundäre Sectio. Bei Schwangeren mit IGT/GDM entschied man sich im Vergleich zu gesunden Schwangeren signifikant häufiger zu einer geplanten primären Sectio caesaria (20,9% vs. 11,3%;  $p<0,05$ ), alle weiteren beobachteten Unterschiede in der Sectiofrequenz erreichten keine statistische Signifikanz. Eine vaginal operative Entbindung wurde bei 7,0% (n=8) der stoffwechselgesunden Schwangeren und bei 4,5% (n=6) der Schwangeren mit IGT/GDM notwendig, der beobachtete Unterschied zeigte hier ebenfalls keine statistische Signifikanz. Bei Schwangeren mit IGT/GDM wurde in 3,0% (n=4), und damit vergleichbar mit der Prävalenz bei Gesunden (2,6%, n=3; n.s.), ein Wochenbettfieber dokumentiert (Tabelle 6).

Betrachtet man die Untergruppe der Schwangeren, welche aufgrund ihrer Glukosetoleranzstörung einer Insulintherapie bedurften, gesondert, so wiesen diese im Vergleich zur Gesamtgruppe der Schwangeren mit IGT/GDM häufiger eine gestationsinduzierte Hypertonie, eine Präeklampsie, eine Cervixinsuffizienz sowie eine Entbindung via Sectio caesaria auf. Im Vergleich mit stoffwechselgesunden Schwangeren war bei Schwangeren mit Insulintherapie sowohl die Prävalenz einer gestationsinduzierten Hypertonie (1,7% vs. 10,7%;  $p<0,01$ ) als auch die Prävalenz einer Cervixinsuffizienz (5,2% vs. 16,1%;  $p<0,05$ ) signifikant erhöht (Tabelle 6).

**Tabelle 6:** Maternale Morbidität

	<b>Gesunde Frauen</b> (n=115)	<b>IGT + GDM</b> (n=134)	<b>Insulin- therapie</b> (n=56)	<b>Signifikanzniveau</b> 1=gesund vs. IGT/GDM 2=gesund vs. Insulin
<b>Gestationsinduzierte Hypertonie (%)</b>	1,7	8,2	10,7	<b>1</b> p<0.05/ <b>2</b> p<0,01
<b>Präeklampsie (%)</b>	1,7	4,5	7,1	<b>1;2</b> n.s.
<b>HELLP-Syndrom (%)</b>	0	2,2	1,8	<b>1;2</b> n.s.
<b>Harnwegsinfektion (%)</b>	6,1	10,4	8,9	<b>1;2</b> n.s.
<b>Vorzeitige Wehentätigkeit (%)</b>	7,0	13,4	14,3	<b>1;2</b> n.s.
<b>Cervixinsuffizienz (%)</b>	5,2	11,9	16,1	<b>2</b> p<0,05/ <b>1</b> n.s.
<b>Spätabort (%)</b>	0	0,7	0	<b>1;2</b> n.s.
<b>Totgeburt (%)</b>	0,9	0	0	<b>1;2</b> n.s.
<b>Sectio caesaria (%)</b>	26,1	35,1	39,3	<b>1;2</b> n.s.
Primär (%)	11,3	20,9	21,4	<b>1</b> p<0,05/ <b>2</b> n.s.
Sekundär (%)	14,8	14,2	17,9	
<b>Vaginal operative Entbindung (%)</b>	7,0	4,5	3,6	<b>1;2</b> n.s.
<b>Wochenbettfieber (%)*</b>	2,6	3,0	3,6	<b>1;2</b> n.s.

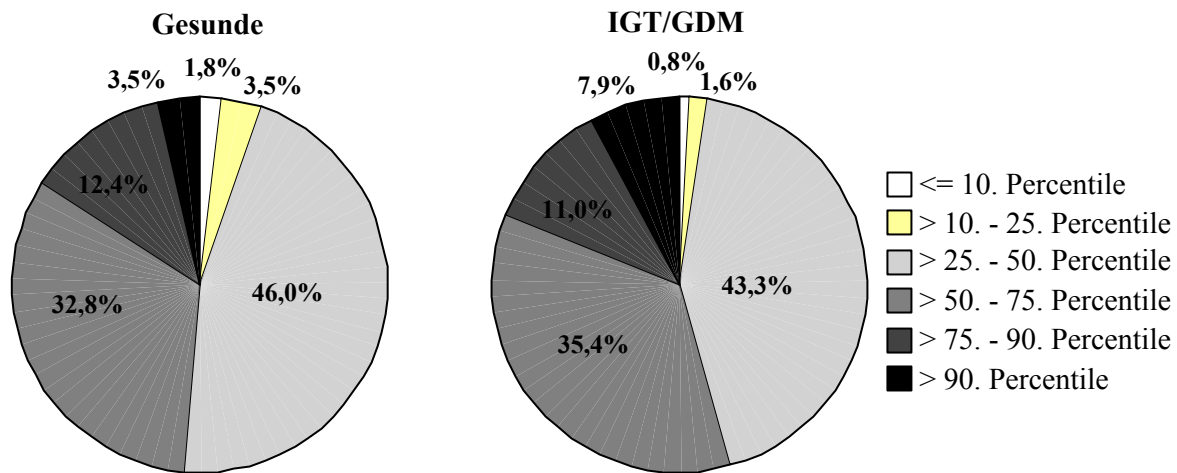
\*n=247, fehlende Daten von 2 Patientinnen (0,8%)

#### 4.4 Fetale Ultraschallparameter bei Diagnosestellung

Bei Diagnosestellung in der  $27,1 \pm 4,4$  SSW zeigten Feten von Schwangeren mit IGT/GDM sowohl einen signifikant höheren Abdominalumfang ( $238,8 \pm 14,0$  mm vs.  $231,8 \pm 14,0$  mm;  $p<0,05$ ) als auch ein höheres Schätzwicht ( $1215,1 \pm 197,6$  g vs.  $1127,1 \pm 157,7$  g;  $p<0,05$ ) als Feten gesunder Frauen. Der Abdominalumfang der Feten stieg dabei kontinuierlich mit dem Grad der Glukosetoleranzstörung an. Die mittlere Bauchhautdicke betrug sowohl bei Feten von gesunden Schwangeren als auch bei Schwangeren mit IGT/GDM  $3,4 \pm 0,8$  mm (Tabelle 7).

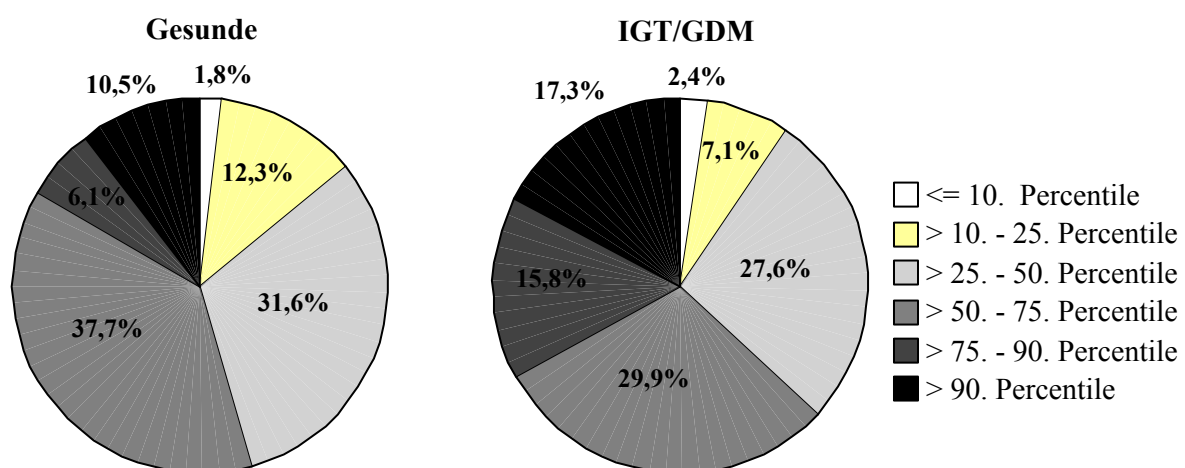
Die Percentilenverteilung des Abdominalumfanges bei Diagnosestellung in Abhängigkeit von der Glukosetoleranz in der Schwangerschaft kann der Abbildung 7 entnommen werden.

Mit Zunahme des Schweregrades der Glukosetoleranzstörung zeigte sich ein Prävalenzanstieg eines Abdominalumfanges über der 90. Percentile, jedoch ohne eine Signifikanz zu erreichen.



**Abbildung 7:** Percentilenverteilung des Abdominalumfanges bei Diagnosestellung in Abhängigkeit von der Glukosetoleranz

Abbildung 8 stellt die Percentilenverteilung des Schätzgewichtes bei Diagnosestellung im Vergleich zwischen stoffwechselgesunden Frauen und Frauen mit IGT/GDM dar.



**Abbildung 8:** Percentilenverteilung des fetalen Schätzgewichtes bei Diagnosestellung in Abhängigkeit von der Glukosetoleranz

Bei Schwangeren mit IGT/GDM lag das fetale Schätzgewicht bei Diagnosestellung signifikant häufiger als bei gesunden Schwangeren oberhalb der 75. Perzentile (32,8% vs. 16,7%;  $p < 0,01$ ). Zu diesem Zeitpunkt wurde ein fetales Schätzgewicht zwischen der 75. und der 90. Perzentile häufiger bei Schwangeren mit IGT (17,8%) als bei Schwangeren mit GDM (14,6%) beobachtet, ein Schätzgewicht oberhalb der 90. Perzentile lag jedoch seltener bei IGT als bei GDM vor (13,3% vs. 19,3%; n.s.), beide Differenzen waren nicht statistisch signifikant (Tabelle 7).



**Tabelle 7:** Fetalsonographische Parameter bei Diagnosestellung

	<b>Gesunde Frauen</b> (n = 120)	<b>IGT</b> (n = 45)	<b>GDM</b> (n = 90)	<b>IGT/GDM</b> (n=135)	<b>Signifikanzniveau</b> 1=gesund vs. IGT 2=gesund vs. GDM 3=gesund vs. IGT/GDM 4=IGT vs. GDM
<b>Abdominalumfang</b> (mm) (27. - 28. SSW)*	231,8 ± 14,0	236,8 ± 13,7	239,6 ± 14,3	238,8 ± 14,0	2;3 p<0,05/ 1;4 n.s.
<b>Abdominalumfang</b> <sup>°</sup> >75. Percentile (%)	15,9	13,3	21,7	18,8	1;2;3;4 n.s.
>90. Percentile (%)	3,5	4,4	9,8	7,9	1;2;3;4 n.s.
<b>Bauchhautdicke</b> (mm) (27. - 28. SSW)*	3,4 ± 0,8	3,2 ± 0,7	3,4 ± 0,8	3,4 ± 0,8	1;2;3;4 n.s.
<b>Schätzwert</b> (g) (27. - 28. SSW)*	1127,1 ± 157,7	1222,0 ± 221,5	1212,3 ± 186,4	1215,1 ± 197,6	2;3 p<0,05/ 1;4 n.s.
<b>Schätzwert</b> <sup>°</sup> >75. Percentile (%)	16,7	31,1	34,1	33,1	1 p<0,05/ 2;3 p<0,01/ 4 n.s.
>90. Percentile (%)	10,5	13,3	19,5	17,3	1;2;3;4 n.s.

\*n=166 Schwangere stellten sich bis zur 28. SSW vor;

° n=242, fehlende Daten von 13 Patientinnen (5,1%)

#### 4.5 Perinatale kindliche Daten

Eine Frühgeburt vor der vollendeten 37. SSW wurde bei 6,1% (n=7) der Kinder von stoffwechselgesunden Müttern und bei 11,3% (n=15) der Kinder von Müttern mit IGT/GDM beobachtet, diese Differenz erreichte jedoch keine statistische Signifikanz. Bei Unterscheidung in eine frühe Frühgeburt vor der 32. SSW und eine Geburt zwischen der 32. bis 36. SSW fand sich eine vergleichbare Häufigkeit einer Frühgeburt zwischen der 32. bis 36. SSW bei gesunden Frauen (6,1%) und Frauen mit IGT/GDM (6,8%). Bei sechs (4,5%) Schwangeren mit IGT/GDM trat eine frühe Frühgeburt auf, während keine Geburt vor der 32. SSW bei gesunden Schwangeren dokumentiert wurde, dieser Unterschied war statistisch signifikant (p<0,05) (Tabelle 8).

Eine Geburt vor der vollendeten 32. SSW wurde zu 50% (n=3) bei Frauen mit IGT und zu 50% bei Frauen mit GDM beobachtet. Der mittlere HbA1c vor der Entbindung betrug 4,6% und befand sich damit im unteren Normalbereich. Im 75g-oGTT der Schwangeren lagen der Nüchternwert bei 4,6 mmol/l, der 1-Stundenwert bei 9,9 mmol/l und der 2-Stundenwert bei 9,4 mmol/l. Dabei war nur der 2-Stundenwert im Vergleich zu den Mittelwerten bei IGT und GDM im Studienkollektiv erhöht.

Das mittlere Geburtsgewicht betrug bei Kindern stoffwechselgesunder Mütter  $3452,4 \pm 484,9$  g [2260 – 4620] und bei Kindern von Müttern mit IGT/GDM  $3332,6 \pm 699,3$  g [695 – 4680], die beobachteten Unterschiede waren nicht statistisch signifikant. Betrachtet man das Geburtsgewicht in Bezug auf das Gestationsalter, so waren 6,1% (n=7) der Kinder gesunder Frauen und 6,0% (n=8) der Kinder von Frauen mit IGT/GDM SGA und 13,0% (n=15) bzw. 14,3% (n=19) der Kinder LGA, dabei zeigten sich keine statistisch signifikanten Differenzen. Betrachtet man ein Geburtsgewicht  $\geq 95$ . Percentile, so wiesen Kinder von Müttern mit IGT/GDM ein solches seltener auf als Kinder stoffwechselgesunder Mütter (9,0% vs. 11,3%; n.s.), wobei die Differenz keine statistische Signifikanz erreichte (Tabelle 8, Abbildung 9).

In einer Subgruppenanalyse der LGA-Kinder von Müttern mit IGT/GDM ohne Insulintherapie zeigte sich keine Korrelation der maternalen Blutglukosekonzentrationen mit dem fetalen Abdominalumfang während der Gravidität.

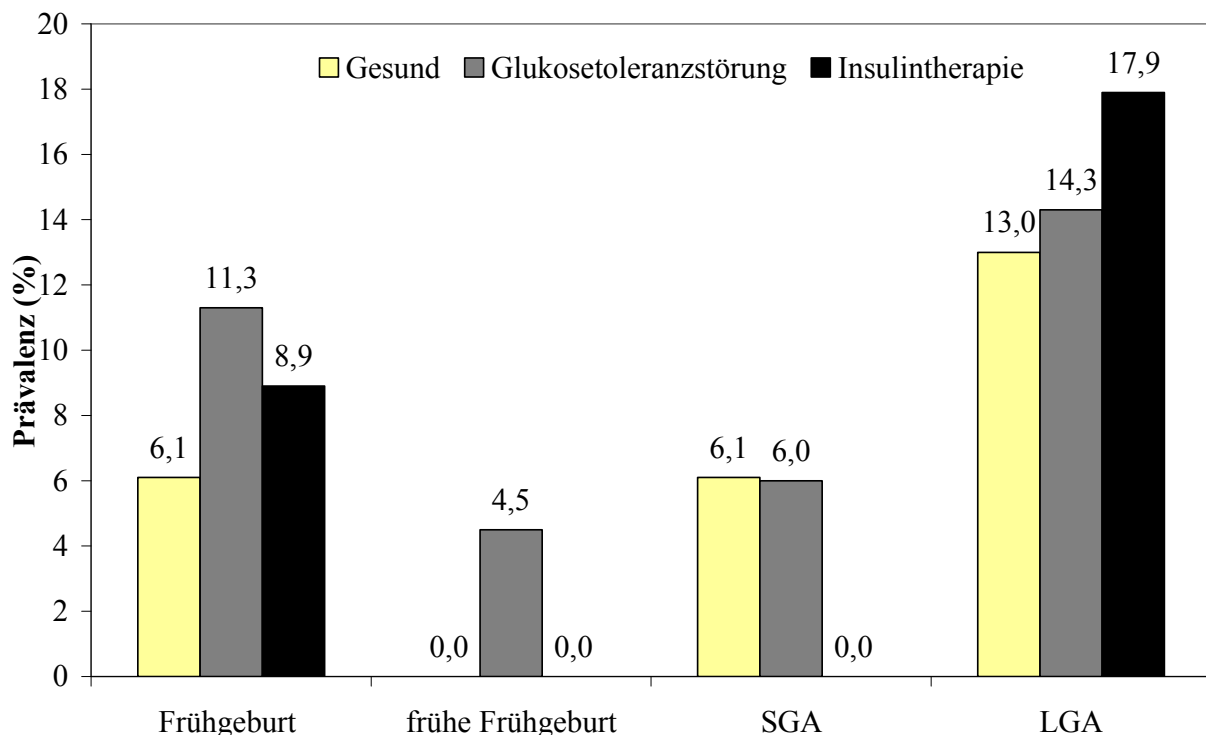
**Tabelle 8:** Somatometrische Daten der Kinder in Abhängigkeit vom maternalen Blutglukosestoffwechsel und einer Insulintherapie

	<b>Gesunde Frauen</b> (n = 115)	<b>IGT/GDM</b> (n=134)*	<b>Insulintherapie</b> (n=56)	<b>Signifikanzniveau</b> 1=gesund vs. IGT/GDM 2=gesund vs. Insulin
<b>Frühgeburt (%)</b>	6,1	11,3	8,9	1;2 n.s.
<b>&lt; 32. SSW</b>	0,0	4,5	0,0	1 p<0,05/ 2 n.s.
<b>32. - 36. SSW</b>	6,1	6,8	8,9	1;2 n.s.
<b>Gewicht (g)</b>	$3452,4 \pm 484,9$	$3332,6 \pm 699,3$	$3458,1 \pm 562,5$	1;2 n.s.
<b>SGA (%)</b>	6,1	6,0	0,0	1;2 n.s.
<b>AGA (%)</b>	80,9	79,7	82,1	1;2 n.s.
<b>LGA (%)</b>	13,0	14,3	17,9	1;2 n.s.
<b>Geburtsgewicht <math>\geq 95</math>. Percentile</b>	11,3	9,0	12,5	1;2 n.s.

\*n=133, fehlende Daten von einer Patientin (Spätabort)(0,8%)

Kinder von Müttern mit einer Insulintherapie in der Schwangerschaft wiesen im Vergleich zu Kindern stoffwechselgesunder Mütter sowie zu Kindern von Müttern mit IGT/GDM in der Schwangerschaft ohne Insulintherapie keine signifikanten Differenzen der somatometrischen Daten auf. Im Vergleich zu Kindern von Müttern mit nicht-insulinpflichtiger Glukosetoleranzstörung ist hervorzuheben, dass bei Kindern von Müttern mit Insulintherapie keine

frühe Frühgeburt und kein SGA-Kind beobachtet wurde, jedoch eine höhere Prävalenz von LGA-Kindern vorlag (Tabelle 8, Abbildung 9).



**Abbildung 9:** Prävalenz von Frühgeburt, SGA und LGA in Abhängigkeit von der Glukosetoleranz

Bei 0,9% (n=1) der Neugeborenen stoffwechselgesunder Mütter sowie bei 6,8% (n=9) bei Neugeborenen von Müttern mit IGT/GDM wurde eine Asphyxie dokumentiert, dieser Unterschied war statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ). Die Asphyxie trat dabei in allen Fällen in der ersten Minute auf, bei einem Neugeborenen einer Mutter mit GDM wurde diese zusätzlich auch noch nach 5 Minuten beobachtet (Abbildung 10, Tabelle 9).

Kinder von Müttern mit IGT/GDM zeigten häufiger eine Präazidose (15,6% vs. 9,3%; n.s.), jedoch seltener eine Azidose (4,7% vs. 6,5%; n.s.) als Kinder von Müttern mit normaler Glukosetoleranz in der Schwangerschaft, ohne eine statistische Signifikanz zu erreichen (Abbildung 10, Tabelle 9).

Das Blutglukoseminimum lag bei Kindern stoffwechselgesunder Mütter in den ersten beiden Lebenstagen im Mittel bei  $2,5 \pm 0,8$  mmol/l [1,4 – 5,4], am dritten bis vierten Lebenstag im Mittel bei  $3,9 \pm 1,0$  mmol/l [2,2 – 5,7]. Bei Kindern von Müttern mit IGT/GDM betrug die minimale Blutglukosekonzentration der ersten beiden Lebenstage im Mittel  $2,4 \pm 1,0$  mmol/l

[0,8 – 8,1], die des dritten bis vierten Lebenstages im Mittel  $3,1 \pm 1,2$  mmol/l [0,4 – 8,8]. 3,5% (n=4) der Kinder stoffwechselgesunder Mütter sowie 15,0% (n=20) der Kinder von Müttern mit IGT/GDM erfüllten die Kriterien für eine Hypoglykämie. Sowohl die Minimalwerte der Blutglukose am 3. bis 4. Lebenstag ( $p < 0,05$ ) als auch die Rate der Hypoglykämie ( $p < 0,01$ ) unterschieden sich signifikant zwischen Kindern von Müttern mit gestörter und normaler Glukosetoleranz in der Schwangerschaft (Tabelle 9, Abbildung 10).

**Tabelle 9:** Perinatale Morbidität in Abhängigkeit vom maternalen Glukosestoffwechsel und einer Insulintherapie

	<b>Gesunde Frauen</b> (n = 115)	<b>IGT/GDM</b> (n=134)	<b>Insulin- therapie</b> (n=56)	<b>Signifikanzniveau</b> 1=gesund vs. IGT/GDM 2=gesund vs. Insulin
<b>Asphyxie (%)</b>	0,9	6,8	5,4	1 $p < 0,05$ / 2 n.s.
<b>Nach 1 Minute*</b>	0,9	6,8	5,4	1 $p < 0,05$ / 2 n.s.
<b>Nach 5 Minuten*</b>	0	0,8	0	1;2 n.s.
<b>Nach 10 Minuten<sup>#</sup></b>	0	0	0	1;2 n.s.
<b>Präazidose (%)<sup>^</sup></b>	9,3	15,6	20,4	2 $p < 0,05$ / 1 n.s.
<b>Azidose (%)<sup>^</sup></b>	6,5	4,7	5,6	1;2 n.s.
<b>Blutglukoseminimum</b> (mmol/l)				
1. – 2. LT <sup>1</sup>	$2,5 \pm 0,8$	$2,4 \pm 1,0$	$2,2 \pm 0,8$	2 $p < 0,05$ / 1 n.s.
3. – 4. LT <sup>2</sup>	$3,9 \pm 1,0$	$3,1 \pm 1,2$	$2,9 \pm 0,9$	1 $p < 0,05$ / 2 $p = 0,01$
<b>Hypoglykämie (%)*</b>	3,5	15,0	28,6	1 $p < 0,01$ / 2 $p < 0,001$
<b>Hypokalzämie (%)*</b>	0,9	2,3	3,6	1;2 n.s.
<b>Hyperbilirubinämie (%)*</b>	21,9	32,3	33,9	1;2 n.s.
<b>Respiratorische Anpassungsstörung (%)*</b>	12,3	24,1	25,0	1;2 $p < 0,05$
<b>Fehlbildung (%)*</b>	8,7	19,5	25,0	1 $p < 0,05$ / 2 $p < 0,01$
Minor	8,7	19,5	25,0	1 $p < 0,05$ / 2 $p < 0,01$
Major	0	0	0	1;2 n.s.
<b>Geburtsverletzung (%)*</b>	11,4	9,8	14,3	1;2 n.s.

\*n=247, fehlende Daten von 2 Patientinnen (0,8%); <sup>#</sup>n=246, fehlende Daten von 3 Patientinnen

(1,2%); <sup>^</sup>n=236, fehlende Daten von 13 Kindern (5,2%);

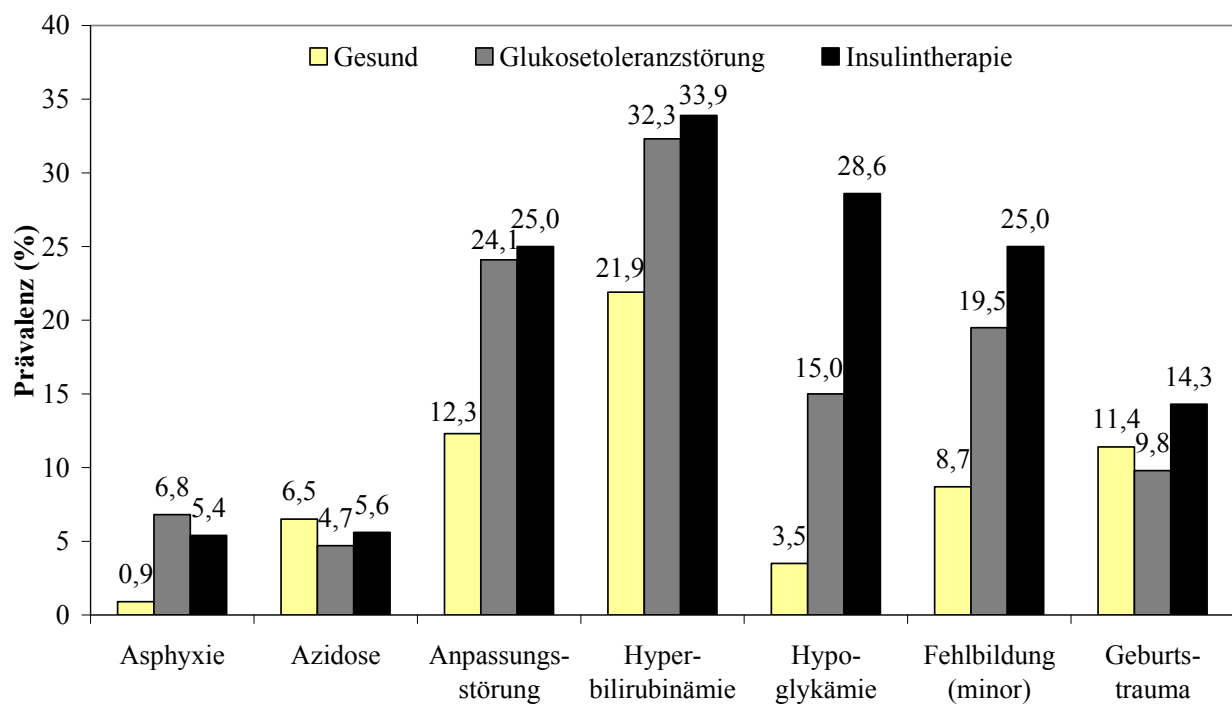
<sup>1</sup>n=167 mit Blutglukosewert am 1.-2. LT; <sup>2</sup>n=99 mit Blutglukosewert am 3.-4.LT

Die Prävalenz einer Hypokalzämie sowie einer Hyperbilirubinämie unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen, wobei sowohl die Hypokalzämie (2,3% vs. 0,9%) als auch die Hyperbilirubinämie (32,3% vs. 21,9%) häufiger bei Kindern von Müttern mit IGT/GDM als bei Kindern von Müttern mit normaler Glukosetoleranz beobachtet wurden.

Bei Kindern von Frauen mit IGT/GDM in der Schwangerschaft traten respiratorische Anpassungsstörungen signifikant häufiger als bei Kindern stoffwechselgesunder Schwangerer auf (24,1% vs. 12,3%;  $p<0,05$ ).

Bei Kindern von Müttern mit IGT/GDM wurden Fehlbildungen in 19,5% der Fälle und damit signifikant häufiger dokumentiert als bei Kindern gesunder Mütter (8,7%;  $p<0,05$ ) wobei diese ausschließlich Minorfehlbildungen darstellten. Geburtstraumatische Verletzungen traten bei 9,8% ( $n=13$ ) der Kinder von Müttern mit IGT/GDM auf und wurden damit seltener als bei Kindern gesunder Mütter (11,4%; n.s.) beobachtet, dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (Tabelle 9, Abbildung 10).

Eine diabetische Fetopathie wurde im gesamten Kollektiv nicht beobachtet.



**Abbildung 10:** Perinatale Morbidität in Abhängigkeit von der Glukosetoleranz sowie einer Insulintherapie

Bei Betrachtung des fetal Outcomes von Schwangeren mit IGT/GDM, welche einer Insulintherapie bedurften, zeigte sich die Bedeutung dieser Kinder als Hochrisikogruppe, da die Prävalenz aller untersuchten Störungen, mit Ausnahme der Asphyxierate, leicht bis deutlich höher war als in der Gesamtgruppe von Schwangeren mit IGT/GDM.

Im Vergleich zu Kindern stoffwechselgesunder Mütter wiesen Kinder von Müttern mit einer Insulintherapie in der Schwangerschaft signifikant häufiger eine Asphyxie nach einer Minute (9,3% vs. 20,4%;  $p<0,05$ ), eine Hypoglykämie (3,5% vs. 28,6%;  $p<0,001$ ), respiratorische

Anpassungsstörungen (12,3% vs. 25,0%;  $p<0,05$ ) sowie Fehlbildungen (8,7% vs. 25,0%;  $p<0,01$ ) auf. Die dokumentierten Minimalwerte der Blutglukose waren am ersten bis zweiten ( $2,2 \pm 0,8$  mmol/l vs.  $2,5 \pm 0,8$  mmol/l;  $p=0,01$ ) sowie am dritten bis vierten Lebenstag ( $2,9 \pm 0,9$  mmol/l vs.  $3,9 \pm 1,0$  mmol/l;  $p<0,001$ ) bei Kindern von Müttern mit Insulintherapie signifikant niedriger als bei Kindern von stoffwechselgesunden Müttern (Tabelle 9, Abbildung 10).

#### 4.6 Studienpopulation mit gestörter Glukosetoleranz

In den folgenden Berechnungen werden ausschließlich die 139 Schwangeren mit IGT/GDM betrachtet. Dabei wiesen 93 Patientinnen einen GDM und 46 Patientinnen eine IGT auf. Bei Analyse der Fetalparameter wurden die 4 Geminigravida von der Berechnung ausgeschlossen, so dass 135 Schwangere zur Auswertung verblieben.

##### 4.6.1 Häufigkeit und Dosierung einer Insulintherapie

Bei 43,2% ( $n=60$ ) der Schwangeren mit IGT/GDM wurde eine Insulintherapie notwendig. Der Anteil der Patientinnen, welche Insulin erhielten, betrug bei Frauen mit IGT 34,8% ( $n=16$ ) und bei Frauen mit GDM 47,3% ( $n=44$ ), dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant. Im Mittel wurde die Insulintherapie in der  $28,4 \pm 5,3$  SSW [7 - 35] begonnen, dabei wurde die Indikation zu dieser Behandlung bei GDM in der  $27,6 \pm 5,9$  SSW und damit früher als bei Schwangeren mit IGT ( $30,3 \pm 2,8$  SSW; n.s.) gestellt, jedoch zeigte der Unterschied keine statistische Signifikanz.

Die maximale Insulindosis in diesem Kollektiv betrug im Mittel  $64,6 \pm 58,9$  IE [8 - 340]. Patientinnen mit GDM benötigten signifikant höhere Insulindosen als Patientinnen mit IGT ( $73,1 \pm 65,5$  IE vs.  $41,0 \pm 23,4$  IE;  $p<0,01$ ). Bezogen auf das Körpergewicht lag die maximale Insulindosis in der Schwangerschaft im Mittel bei  $0,7 \pm 0,5$  IE/kg KG [0,1 – 3,0], es zeigte sich wiederum ein höherer Insulinbedarf bei Schwangeren mit GDM als mit IGT ( $0,7 \pm 0,6$  IE/kg KG vs.  $0,5 \pm 0,3$  IE/kg KG; n.s.), jedoch ohne eine statistische Signifikanz (Tabelle 10).

**Tabelle 10:** Insulintherapie bei GDM und IGT

	<b>IGT/GDM</b> (n=139)	<b>IGT</b> (n = 46)	<b>GDM</b> ( n =93)	<b>Signifikanz- niveau</b>
<b>Insulintherapie</b>	43,2 %	34,8 %	47,3 %	n.s.
<b>SSW bei Beginn der Insulintherapie*</b>	28,4 ± 5,3	30,3 ± 2,8	27,6 ± 5,9	n.s.
<b>Maximale absolute Insulindosis (IE)*</b>	64,6 ± 58,9	41,0 ± 23,4	73,1 ± 65,5	p<0,01
<b>Gewichtsadaptierte maximale Insulindosis (IE/kg KG)*</b>	0,7 ± 0,5	0,5 ± 0,3	0,7 ± 0,6	n.s.

\*n=60 Patientinnen bekamen eine Insulintherapie in der Schwangerschaft

Sowohl die maximale Insulindosis als auch die maximale gewichtsadaptierte Insulindosis korrelierten signifikant positiv mit dem prägravidem BMI ( $r=0,414$ ;  $p<0,01$  bzw.  $0,262$ ;  $p<0,01$ ).

#### 4.6.2 Maternale Prädiktoren einer Insulintherapie

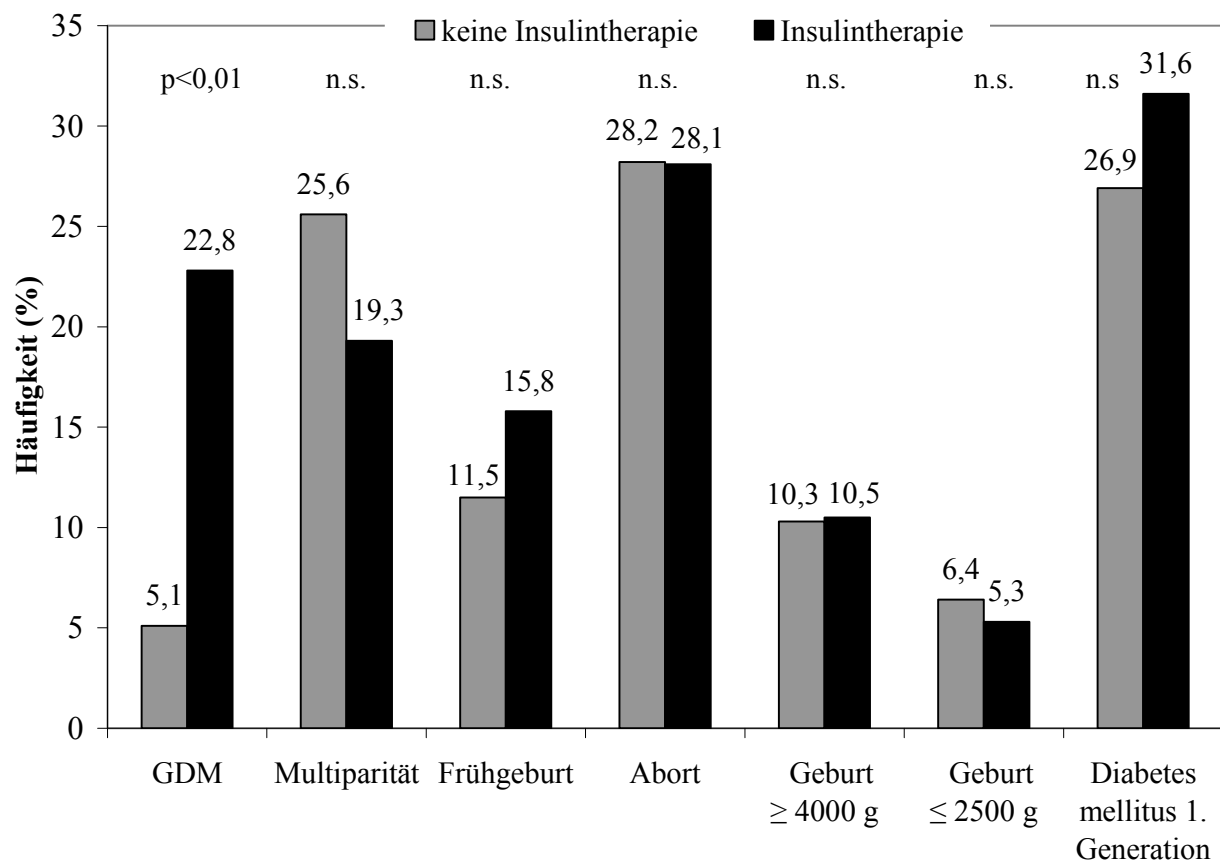
Patientinnen mit IGT/GDM, welche im Verlauf ihrer Schwangerschaft eine Insulintherapie benötigten, unterschieden sich in ihrem Alter ( $31,2 \pm 6,7$  Jahre vs.  $30,9 \pm 5,6$  Jahre; n.s.) und der Gewichtszunahme während der Gravidität ( $15,2 \pm 6,6$  kg vs.  $14,3 \pm 6,7$  kg; n.s.) nicht signifikant von Patientinnen, bei welchen keine Insulintherapie erforderlich wurde. Ein deutlicher Unterschied ließ sich beim prägravidem BMI erkennen. Dieser lag bei Frauen, welche später einer Insulintherapie bedurften, signifikant höher als bei Schwangeren ohne Insulintherapie ( $29,0 \pm 6,5$  kg/m<sup>2</sup> vs.  $24,8 \pm 5,2$  kg/m<sup>2</sup>;  $p<0,001$ ). 66,7% (n=40) der Schwangeren mit späterer Insulintherapie wiesen ein prägravidem Körpergewicht oberhalb der von der WHO definierten Norm von 25,0 kg/m<sup>2</sup> auf, dabei lag bei 26,7% (n=16) ein Übergewicht und bei 40,0% (n=24) eine Adipositas vor. Schwangere ohne spätere Insulintherapie zeigten signifikant seltener einen prägravidem BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> (41,0%;  $p<0,01$ ) bzw.  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (16,7%;  $p<0,01$ ) (Tabelle 11).

**Tabelle 11:** Maternale Somatometrie bei Schwangeren mit bzw. ohne Insulintherapie

	<b>Keine Insulintherapie (n=79)</b>	<b>Insulintherapie (n=60)</b>	<b>Signifikanzniveau</b>
<b>Alter (Jahre)</b>	30,9 ± 5,6	31,2 ± 6,7	n.s.
Alter > 30 Jahre (%)	63,2	53,3	n.s.
<b>Gewichtszunahme in der Gravidität*</b>	14,3 ± 6,7	15,2 ± 6,6	n.s.
<b>Prägravid BMI (kg/m²)*</b>	24,8 ± 5,2	29,0 ± 6,6	p<0,001
<b>Prägravid BMI ≥ 25 kg/m² (%)*</b>	41,0	66,7	p<0,01
Prägravid BMI ≥ 30 kg/m² (%)*	16,7	40,0	p<0,01

\* n=138, fehlende Daten von einer Patientin (0,7%)

Ein GDM in einer vorangegangenen Gravidität wurde bei Schwangeren mit einer Insulintherapie signifikant häufiger beobachtet als bei Schwangeren ohne Insulinbehandlung (22,8% vs. 5,1%; p<0,01). Die Prävalenz der weiteren anamnestischen Risikofaktoren für einen GDM unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen (Abbildung 11).

**Abbildung 11:** Prävalenz der anamnestischen Risikofaktoren in Abhängigkeit von einer Insulintherapie



Patientinnen, die im Verlauf auf Insulin eingestellt wurden, zeigten bereits bei Diagnosestellung höhere Stoffwechselparameter als Patientinnen, die mit alleiniger Diätbehandlung eine normoglykämische Stoffwechseleinstellung erreichten. Das mittlere HbA1c bei Diagnosesicherung betrug in der Insulingruppe  $5,6 \pm 0,6\%$  und lag damit signifikant höher als in der Gruppe ohne Insulin mit  $5,2 \pm 0,4\%$  ( $p < 0,001$ ). Bei Patientinnen, die sich mit einem pathologischen 50g-Screeningergebnis vorstellten, ließ sich ein höherer Wert in der Insulin- als in der Nichtinsulin-Gruppe nachweisen ( $10,5 \pm 3,1$  mmol/l vs.  $9,4 \pm 1,1$  mmol/l; n.s.), jedoch ohne eine statistische Signifikanz. Im 75g-oGTT wiesen Schwangere mit späterer Insulintherapie höhere Nüchternwerte ( $5,5 \pm 1,4$  mmol/l vs.  $5,0 \pm 0,9$  mmol/l;  $p < 0,05$ ) und höhere 2-Stunden-Werte ( $9,2 \pm 2,5$  mmol/l vs.  $8,2 \pm 2,4$  mmol/l;  $p < 0,05$ ) als Schwangere ohne Insulintherapie auf. Der 1-Stunden-Wert lag bei insulinbehandelten gegenüber nichtinsulinbehandelten Patientinnen vernachlässigbar höher ( $10,5 \pm 2,2$  mmol/l vs.  $10,2 \pm 1,5$  mmol/l; n.s.), ohne statistische Signifikanz (Tabelle 12).

**Tabelle 12:** Insulintherapie und Blutglukosestoffwechsel bei Diagnosestellung

	<b>Keine Insulintherapie (n=79)</b>	<b>Insulintherapie (n=60)</b>	<b>Signifikanzniveau</b>
<b>HbA1c bei Diagnosestellung (%)*</b>	$5,2 \pm 0,4$	$5,6 \pm 0,6$	$p < 0,001$
<b>50g Screening-Wert (mmol/l)°</b>	$9,4 \pm 1,1$	$10,5 \pm 3,1$	n.s.
<b>75g oGTT<sup>#</sup> Nüchternwert (mmol/l)</b>	$5,0 \pm 0,9$	$5,5 \pm 1,4$	$p < 0,05$
<b>1-Stunden-Wert (mmol/l)</b>	$10,2 \pm 1,5$	$10,5 \pm 2,2$	n.s.
<b>2-Stunden-Wert (mmol/l)</b>	$8,2 \pm 2,4$	$9,2 \pm 2,5$	$p < 0,05$

\*n=137, fehlende Daten von 2 Patientinnen (1,4%); °n=29 mit pathologischem Screening;

<sup>#</sup>n=138, fehlende Daten von 1 Patientin (0,7%)

Die Diagnosestellung einer Glukosetoleranzstörung erfolgte bei Schwangeren mit späterer Insulintherapie ( $25,6 \pm 5,4$  SSW) früher als bei Schwangeren, welche kein solches Therapie-regime benötigten ( $27,2 \pm 4,8$  SSW), die Differenz verfehlte jedoch knapp eine statistische Signifikanz ( $p=0,065$ ).

Zum Zeitpunkt der mittleren Indikationsstellung für eine Insulintherapie in der 29. - 30. SSW lagen der Blutglukosemittelwert ( $5,7 \pm 0,5$  mmol/l vs.  $5,1 \pm 0,5$  mmol/l;  $p < 0,001$ ), die mittlere

Nüchternblutglukose ( $4,7 \pm 0,6$  mmol/l vs.  $4,2 \pm 0,4$  mmol/l;  $p < 0,001$ ) sowie die mittlere postprandiale Blutglukosekonzentration ( $6,4 \pm 0,6$  mmol/l vs.  $5,7 \pm 0,6$  mmol/l;  $p < 0,001$ ) bei Schwangeren mit Insulintherapie signifikant höher als bei Schwangeren ohne eine Insulintherapie in der Schwangerschaft (Tabelle 13).

**Tabelle 13:** Maternaler Glukosestoffwechsel bei Indikationsstellung für eine Insulintherapie in der 29. - 30. SSW

	<b>Keine Insulintherapie (n=79)*</b>	<b>Insulintherapie (n=60)°</b>	<b>Signifikanz- niveau</b>
<b>Blutglukosemittelwert 29. - 30. SSW (mmol/l)</b>	$5,1 \pm 0,5$	$5,7 \pm 0,5$	$p < 0,001$
<b>Nüchternblutglukose 29. - 30. SSW (mmol/l)</b>	$4,2 \pm 0,4$	$4,7 \pm 0,6$	$p < 0,001$
<b>Postprandiale Blutglukose 29. - 30. SSW (mmol/l)</b>	$5,7 \pm 0,6$	$6,4 \pm 0,6$	$p < 0,001$

\*n=58 Patientinnen ohne spätere Insulintherapie stellten sich bis zur 30. SSW vor;

°n=45 Patientinnen mit späterer Insulintherapie stellten sich bis zur 30. SSW vor

#### 4.6.3 Fetale Prädiktoren einer Insulintherapie

Bereits bei Diagnosestellung in der  $27,1 \pm 4,4$  SSW zeigten Frauen, welche später eine Insulintherapie benötigten, höhere Werte des fetalen Abdominalumfanges ( $240,9 \pm 13,7$  mm vs.  $235,8 \pm 14,1$  mm; n.s.), der fetalen Bauchhautdicke ( $3,5 \pm 0,9$  mm vs.  $3,1 \pm 0,6$  mm;  $p < 0,05$ ) und des fetalen Schätzwichtes ( $1241,5 \pm 204,0$  g vs.  $1178,1 \pm 185,8$  g; n.s.), diese Unterschiede waren, mit Ausnahme der Bauchhautdicke, nicht statistisch signifikant. Unmittelbar nach Einleitung der Insulintherapie in der 29. - 30. SSW fanden sich zwischen den beiden Gruppen keine wesentlichen Unterschiede in den Fetalparametern. Vor der Entbindung wies die Gruppe mit Insulinbehandlung einen signifikant größeren Abdominalumfang ( $337,4 \pm 20,3$  mm vs.  $323,3 \pm 24,0$  mm;  $p < 0,01$ ), eine größere Bauchhautdicke ( $5,6 \pm 1,5$  mm vs.  $4,8 \pm 1,0$  mm;  $p < 0,01$ ) und ein höheres Schätzwicht ( $3252,8 \pm 500,2$  g vs.  $2958,1 \pm 547,2$  g;  $p < 0,01$ ) auf. Bei Diagnosestellung, bei Beginn der Insulintherapie in der 29. - 32. SSW sowie vor der Entbindung zeigten mehr Feten in der mit Insulin behandelten Gruppe einen Abdominalumfang bzw. ein Schätzwicht oberhalb der 90. Percentile als in der Gruppe ohne Insulintherapie, diese Differenzen waren jedoch nicht statistisch signifikant. In beiden Gruppen konnte der Anteil der Feten mit Werten oberhalb der 90. Percentile nach Diagnosestellung bis zur Entbindung reduziert werden (Tabelle 14).

**Tabelle 14:** Fetalparameter in Abhängigkeit von einer Insulintherapie

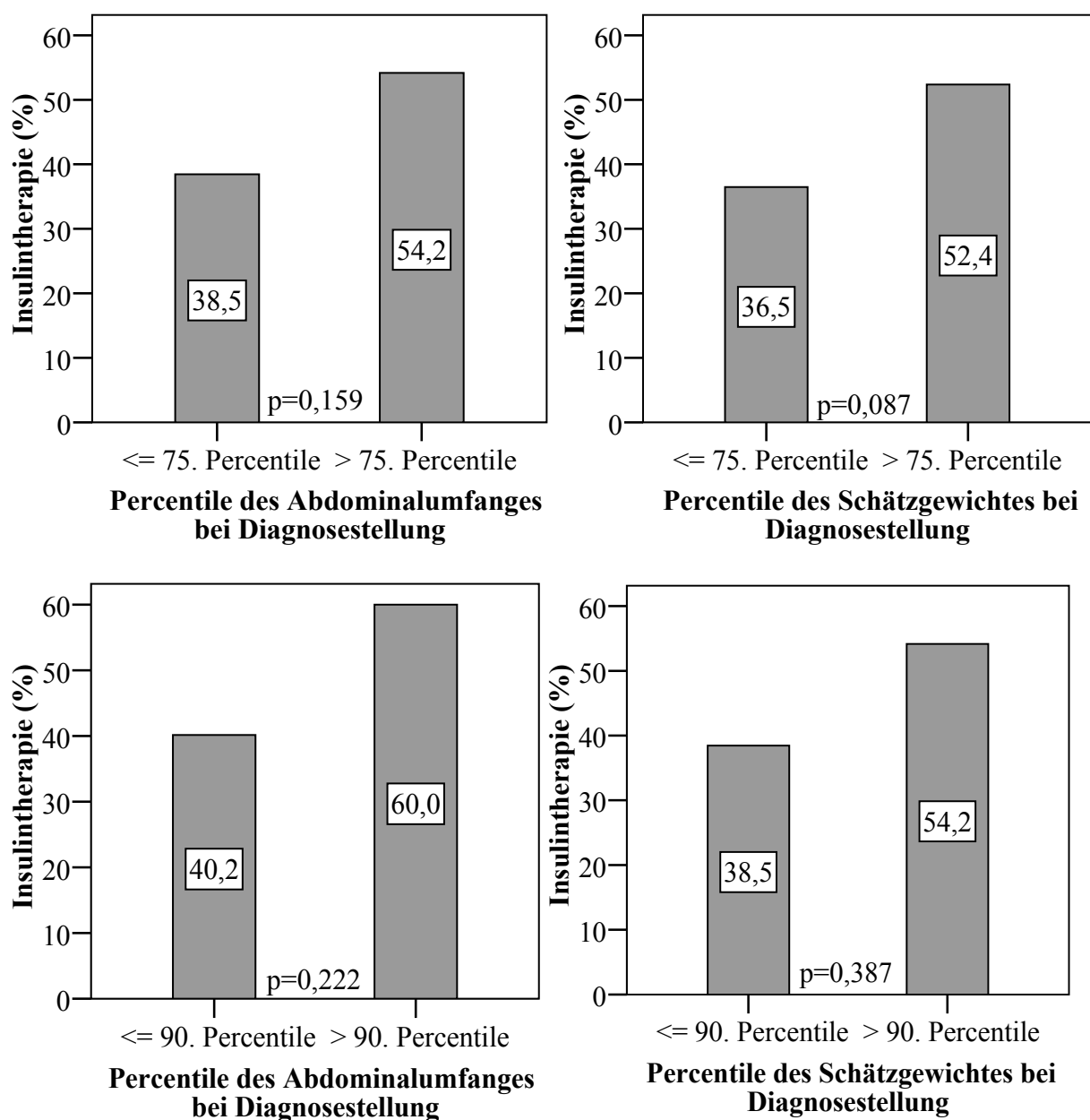
		Keine Insulintherapie (n=78)	Insulintherapie (n=57)	Signifikanzniveau
<b>Fetalparameter in der 27. - 28. SSW</b> (unmittelbar nach Diagnose-sicherung) <sup>1</sup>	<b>Abdominalumfang (mm)</b>	235,8 ± 14,1	240,9 ± 13,7	n.s.
	<b>Bauchhautdicke (mm)</b>	3,1 ± 0,6	3,5 ± 0,9	p<0,05
	<b>Schätzwicht (g)</b>	1178,1 ± 185,8	1241,5 ± 204,0	n.s.
<b>Fetalparameter bei Diagnosestellung*</b>	<b>Abdominalumfang &gt;75. Percentile (%)</b>	14,9	24,1	n.s.
	<b>&gt;90. Percentile (%)</b>	5,4	11,1	n.s.
	<b>Schätzwicht &gt;75. Percentile (%)</b>	27,0	41,5	n.s.
	<b>&gt;90. Percentile (%)</b>	14,9	20,8	n.s.
<b>Fetalparameter in der 29. - 30. SSW</b> (unmittelbar nach Einleitung der Insulintherapie) <sup>2</sup>	<b>Abdominalumfang (mm)</b>	259,3 ± 13,3	260,1 ± 14,5	n.s.
	<b>Bauchhautdicke (mm)</b>	3,7 ± 1,1	3,6 ± 0,7	n.s.
	<b>Schätzwicht (g)</b>	1533,0 ± 192,1	1536,2 ± 257,6	n.s.
<b>Fetalparameter bei Beginn der Insulintherapie (29. - 32. SSW)<sup>#</sup></b>	<b>Abdominalumfang &gt;75. Percentile (%)</b>	7,5	19,6	n.s.
	<b>&gt;90. Percentile (%)</b>	3,8	9,8	n.s.
	<b>Schätzwicht &gt;75. Percentile (%)</b>	25,9	34,0	n.s.
	<b>&gt;90. Percentile (%)</b>	7,4	14,0	n.s.
<b>Fetalparameter vor Entbindung<sup>o</sup></b>	<b>Abdominalumfang (mm)</b>	323,3 ± 24,0	337,4 ± 20,3	p<0,01
	<b>Bauchhautdicke (mm)</b>	4,8 ± 1,0	5,6 ± 1,5	p<0,01
	<b>Schätzwicht (g)</b>	2958,1 ± 547,2	3252,8 ± 500,2	p<0,01
<b>Fetalparameter vor Entbindung<sup>o</sup></b>	<b>Abdominalumfang &gt;75. Percentile (%)</b>	12,3	19,3	n.s.
	<b>&gt;90. Percentile (%)</b>	3,5	8,8	n.s.
	<b>Schätzwicht &gt;75. Percentile (%)</b>	19,3	35,1	n.s.
	<b>&gt;90. Percentile (%)</b>	7,0	17,5	n.s.

\*n=128, fehlende Daten von 7 Patientinnen (5,2%); <sup>o</sup>n=114, fehlende Daten von 21 Patientinnen (n=15,6%); <sup>#</sup>n=104, fehlende Daten von 31 Patientinnen (23,0%);

<sup>1</sup>n=83 Patientinnen stellten sich bis zur 28. SSW vor;

<sup>2</sup>n=103 Patientinnen stellten sich bis zur 30. SSW vor

Betrachtet man den fetalen Abdominalumfang bei Diagnosestellung als möglichen Indikator für eine Insulintherapie in der Schwangerschaft zeigte sich, dass 54,2% (n=13) der Schwangeren mit einem fetalen Abdominalumfang über der 75. Percentile sowie 38,5% (n=6) der Schwangeren mit einem fetalen Abdominalumfang über der 90. Percentile im Verlauf eine Insulintherapie benötigten. Im Vergleich dazu wurden nur 38,5% der Patientinnen, deren Feten einen Abdominalumfang auf oder unter der 75. Percentile aufwiesen sowie 40,2% der Patientinnen mit einem fetalen Abdominalumfang auf oder unter der 90. Percentile später auf Insulin eingestellt, die Differenzen zwischen Schwangeren ober- und unterhalb der jeweiligen Percentilen erreichten jedoch keine statistische Signifikanz (Abbildung 12).



**Abbildung 12:** Fetalparameter bei Diagnosestellung als möglicher Indikator für eine Insulintherapie in der Gravidität

Bei Analyse der Prävalenz einer Insulintherapie im Vergleich zwischen Frauen mit einem Schätzwicht  $\leq 75.$  und  $> 75.$  Percentile sowie  $\leq 90.$  und  $> 90.$  Percentile bei Diagnosestellung ergab sich ebenfalls, dass mehr Frauen mit einem fetalen Schätzwicht oberhalb der 75. Percentile (52,4% vs. 36,5%; n.s.) bzw. oberhalb der 90. Percentile (54,2% vs. 38,5%; n.s.), als Frauen mit einem fetalen Schätzwicht auf oder unterhalb der jeweiligen Percentile später mit Insulin behandelt wurden, jedoch ohne statistische Signifikanz (Abbildung 12).

#### **4.6.4 Maternale und fetale Risikoparameter bei Indikationsstellung für eine Insulintherapie**

Bei den folgenden Berechnungen wurden die fetalen Risikoparameter für eine makrosome Wachstumsentwicklung wie ein Abdominalumfang  $> 75.$  Percentile, ein Schätzwicht  $> 90.$  Percentile, eine Bauchhautdicke  $\geq 5,0$  mm, ein Schneiden der Percentilen des Abdominalumfanges bzw. des Schätzwichtes als Zeichen einer Wachstumsakzelleration, sowie der maternale Risikofaktor eines Blutglukosemittelwertes  $\geq 5,5$  mmol/l zum Zeitpunkt der Indikationsstellung für eine Insulintherapie, im Mittel in der  $28,4 \pm 5,3$  SSW, betrachtet. Das Auftreten der Risikoparameter wurde zwischen Patientinnen mit und Patientinnen ohne Insulintherapie verglichen.

Bei 91,2% (n=52) der Schwangeren mit Insulintherapie wurde einer der oben genannten Parameter beobachtet, 8,8% zeigten anderweitige Gründe für eine Insulintherapie, wie erhöhte postprandiale Blutglukosewerte. 52,6% (n=41) der Schwangeren ohne eine Insulintherapie wiesen ebenfalls einen oder mehrere der Risikoparameter auf. 84,2% (n=48) der Patientinnen mit, aber auch 35,9% (n=28) der Patientinnen ohne eine Insulinbehandlung zeigten pathologische Blutglukosemittelwerte ( $p < 0,001$ ). Bei Patientinnen mit Insulintherapie wurde bei Indikationsstellung für eine Insulintherapie in der  $28,4 \pm 5,3$  SSW häufiger als bei Patientinnen ohne Insulintherapie in derselben SSW ein Abdominalumfang über der 75. Percentile (21,4% vs. 7,7%;  $p < 0,05$ ), ein Schätzwicht oberhalb der 90. Percentile (17,9% vs. 7,7%; n.s.), eine Bauchhautdicke  $\geq 5,0$  mm (12,5% vs. 3,8%; n.s.) sowie ein Percentilenschneiden (28,6% vs. 12,8%;  $p < 0,05$ ) dokumentiert (Tabelle 15).

**Tabelle 15:** maternale und fetale Risikoparameter bei Indikationsstellung für eine Insulintherapie in der  $28,4 \pm 5,3$  SSW im Vergleich zwischen Patientinnen mit und Patientinnen ohne Insulintherapie

		<b>Keine Insulintherapie (n=78)</b>	<b>Insulintherapie (n=57)</b>	<b>Signifikanz- Niveau</b>
<b>Abdominalumfang &gt; 75. Percentile (%)</b>		7,7	21,4	P<0,05
<b>Schätzwert &gt; 90. Percentile (%)</b>		7,7	17,9	n.s.
<b>Bauchhautdicke <math>\geq 5,0</math> mm (%)</b>		3,8	12,5	n.s.
<b>Percentilenschneiden (%)</b>		12,8	28,6	P<0,05
<b>Blutglukosemittelwert <math>\geq 5,5</math> mmol/l (%)</b>		35,9	84,2	P<0,001
<b>Anzahl der Risikoparameter (%)</b>	0 (%)	47,4	8,8	P<0,001
	1 (%)	35,9	43,9	
	2 (%)	14,1	28,1	
	3 (%)	2,6	14,0	
	4 (%)	0,0	5,3	
<b>Anzahl der fetalen Risikoparameter (%)</b>	0 (%)	78,2	51,8	P<0,05
	1 (%)	12,8	28,6	
	2 (%)	6,4	16,1	
	3 (%)	2,6	3,6	

## 4.7 Korrelationsanalysen

### 4.7.1 Korrelation somatometrischer neonataler und maternaler Daten

Bei Frauen ohne Glukosetoleranzstörung in der Schwangerschaft korrelierte das Geburtsgewicht ihrer Kinder signifikant positiv mit der Körpergröße der Mutter ( $r=0,332$ ;  $p<0,01$ ), dem prägraviden maternalen BMI ( $r=0,194$ ;  $p<0,05$ ) sowie der Gewichtszunahme während der Gravidität ( $r=0,214$ ;  $p<0,05$ ). Das Geburtsgewicht der Kinder von Patientinnen mit IGT/GDM in der Schwangerschaft zeigte zum einen eine signifikant positive Korrelationen mit der maternalen Körpergröße ( $r=0,185$ ;  $p<0,01$ ) und der Gewichtszunahme in der Gravidität ( $r=0,365$ ;  $p<0,01$ ), zum anderen mit dem HbA1c-Wert bei Diagnosestellung ( $r=0,242$ ;  $p<0,01$ ) sowie dem HbA1c-Wert vor der Entbindung ( $r=0,380$ ;  $p<0,01$ ). Ein Zusammenhang zwischen der maternalen glykämischen Stoffwechsellaage zum Zeitpunkt des oGTTs und den kindlichen somatometrischen Daten wurde bei stoffwechselgesunden Schwangeren nicht beobachtet (Tabelle 16).

**Tabelle 16:** Korrelationsanalyse nach Pearson - somatometrische Daten sowie Glukosestoffwechsel der Mutter mit kindlichen somatometrischen Messungen

		Geburtsgewicht
<b>Größe der Mutter</b>	<b>Gesunde</b>	0,332**
	<b>IGT + GDM</b>	0,238**
<b>Prägravid BMI</b>	<b>Gesunde</b>	0,194*
	<b>IGT + GDM</b>	
<b>Gewichtszunahme in der Gravidität</b>	<b>Gesunde</b>	0,214*
	<b>IGT + GDM</b>	0,365**
<b>HbA1c bei Diagnosestellung</b>	<b>Gesunde</b>	
	<b>IGT + GDM</b>	0,242**
<b>HbA1c vor Entbindung</b>	<b>Gesunde</b>	
	<b>IGT + GDM</b>	0,380**

\*\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

#### 4.7.2 Korrelation maternaler sowie fetaler Daten und perinataler Morbidität

Bei Schwangeren mit IGT/GDM ließ sich eine signifikant negative Korrelation des präpartalen HbA1c-Wertes mit dem Blutglukoseminimum der Neugeborenen sowohl am 1. - 2. (r=-0,198; p<0,05) als auch am 3. - 4. Lebenstag (r=-0,354; p<0,01) nachweisen.

Der Abdominalumfang vor der Entbindung korrelierte bei Kindern von Frauen mit IGT/GDM signifikant negativ mit dem Blutglukoseminimum in den ersten beiden Lebenstagen (r=-0,610; p<0,01) sowie am 3. - 4. Lebenstag (r=-0,441; p<0,05). Die minimale Blutglukose in den ersten beiden Lebenstagen korrelierte weiterhin negativ mit der Bauchhautdicke in der 27. - 28. SSW (r=-0,276; p<0,05) sowie vor der Entbindung (r=-0,210; p<0,05). Das präpartale Schätzwert zeigte bei den Kindern in dieser Gruppe eine signifikant negative Korrelation mit dem Blutglukoseminimum in den ersten beiden Lebenstagen (r=-0,510; p<0,01) sowie am 3. - 4. Lebenstag (r=-0,423; p<0,01) (Tabelle 17).

**Tabelle 17:** Korrelationsanalyse nach Pearson – fetale Ultraschallparameter mit neonataler Stoffwechsellage bei IGT/GDM

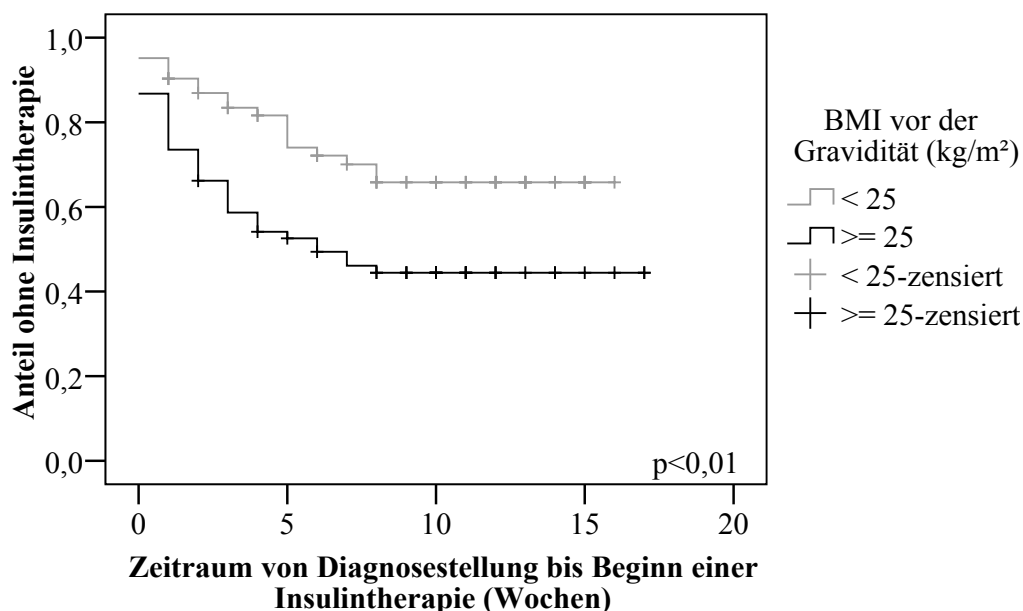
	BG-Minimum am 1.-2. Lebenstag (mmol/l)	BG-Minimum am 3.-4. Lebenstag (mmol/l)
Abdominalumfang vor der Entbindung	-0,610**	-0,441**
Bauchhautdicke in der 27. - 28. SSW	-0,276*	
Bauchhautdicke vor der Entbindung	-0,210*	
Schätzwert vor der Entbindung	-0,510**	-0,423**

\*\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

#### 4.8 Überlebenszeitanalysen

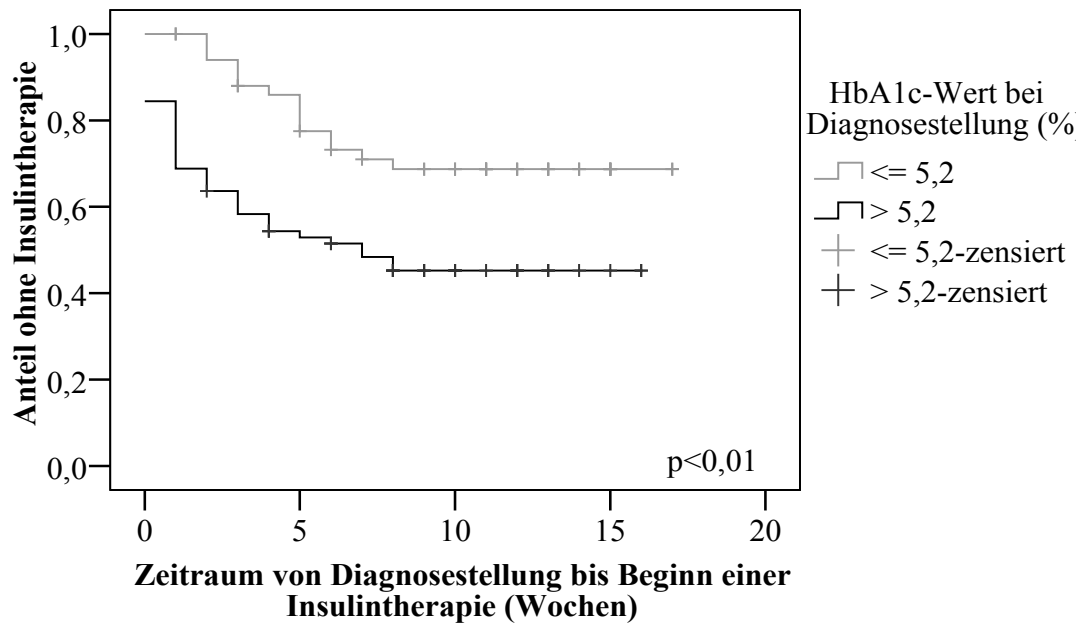
Patientinnen mit einem prägravidem Übergewicht, gemessen an einem BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>, benötigten signifikant häufiger und früher Insulin als normalgewichtige Patientinnen ( $p < 0,01$ ) (Abbildung 13).



**Abbildung 13:** Kaplan-Meier-Überlebenskurve für eine Insulintherapie in Abhängigkeit vom Vorhandensein eines Übergewichtes anhand des prägravidem BMI (< 25 kg/m<sup>2</sup> vs.  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>)

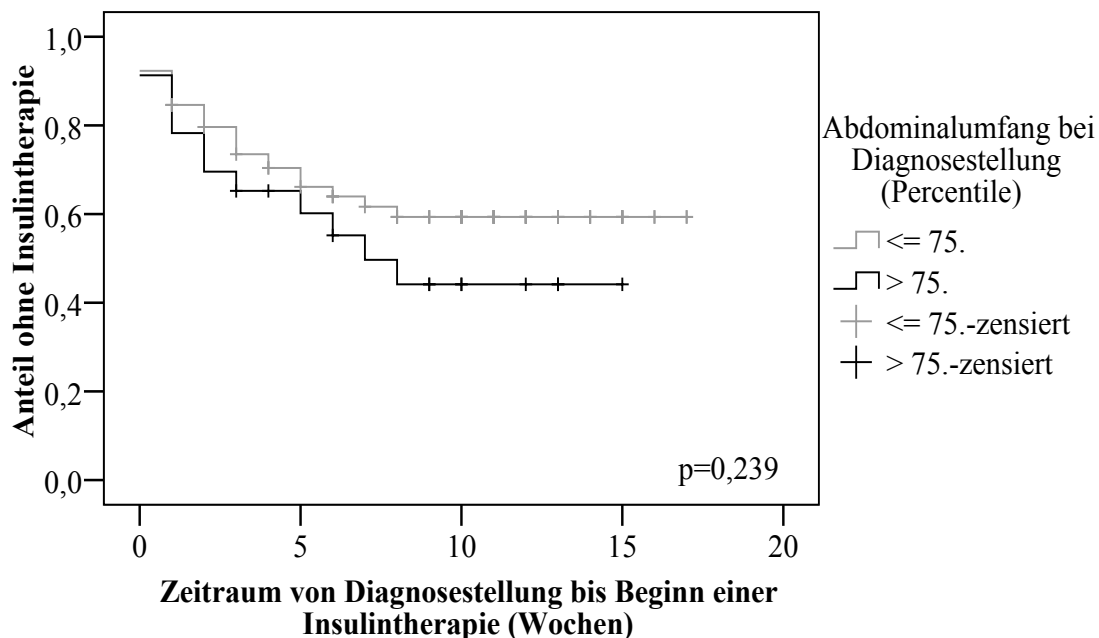
Lag der HbA1c-Wert der Patientinnen bei Diagnosestellung über 5,2 %, benötigten diese häufiger und nach einem kürzeren Intervall eine Insulintherapie als Patientinnen mit einem HbA1c-Wert  $\leq 5,2$  % bei Diagnosestellung ( $p < 0,01$ ) (Abbildung 14).





**Abbildung 14:** Kaplan-Meier-Überlebenskurve für eine Insulintherapie in Abhängigkeit vom HbA1c bei Diagnosestellung

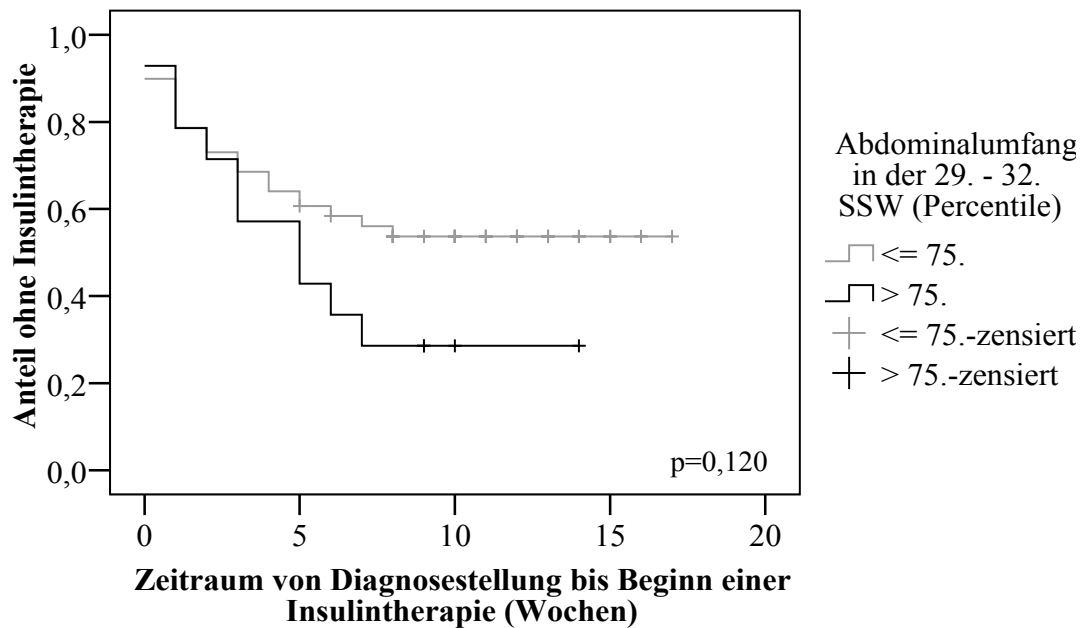
Überschritt der fetale Abdominalumfang bei Diagnosestellung die 75. Percentile benötigten die Patientinnen häufiger eine Insulintherapie, dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (Abbildung 15).



**Abbildung 15:** Kaplan-Meier-Überlebenskurve für eine Insulintherapie bei Patientinnen mit fetalen Abdominalumfang ≤ vs. > 75. Percentile bei Diagnosestellung

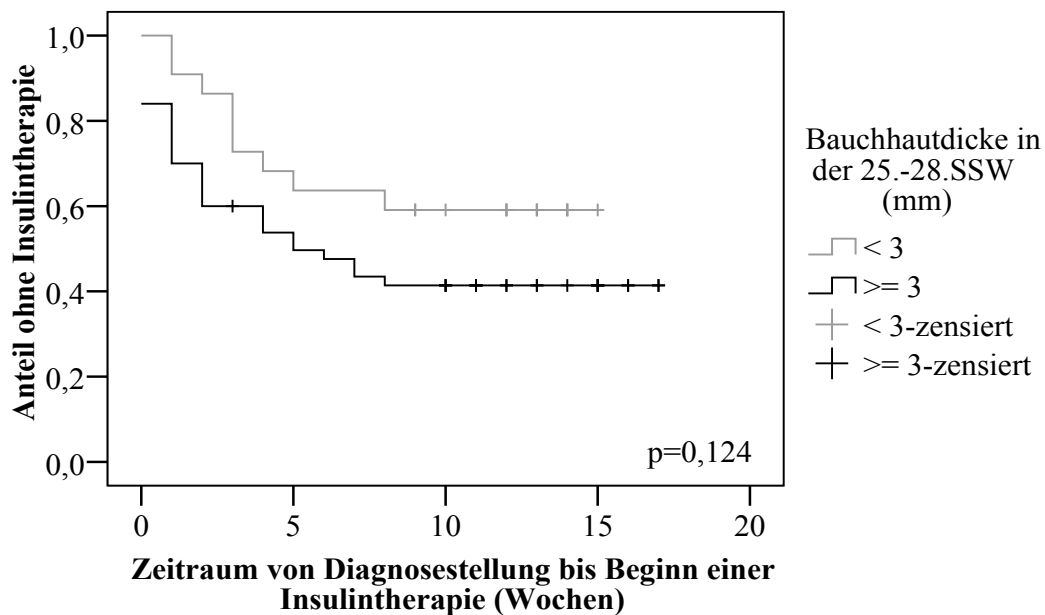
Zog man die Percentile des fetalen Abdominalumfanges in der 29. - 32. SSW zu Rate, so wurde wiederum häufiger bei Frauen mit einem fetalen Abdominalumfang über der 75. Percentile die Indikation für eine Insulintherapie gestellt. Die Differenz hat im Vergleich zum

Zeitpunkt der Diagnosestellung zugenommen, erreicht jedoch keine Signifikanz (Abbildung 16).



**Abbildung 16:** Kaplan-Meier-Überlebenskurve für eine Insulintherapie bei Patientinnen mit fetalen Abdominalumfang  $\leq$  vs.  $>$  75. Perzentile in der 29. - 32. SSW

Bei Betrachtung der fetalen Bauchhautdicken in der 25. - 28. SSW zeigte sich, dass bei Vorliegen eines Wertes von 3,0 mm oder mehr häufiger eine Insulintherapie während der Schwangerschaft notwendig wurde (Abbildung 17). Eine statistische Signifikanz wurde nicht erreicht.



**Abbildung 17:** Kaplan-Meier-Überlebenskurve für eine Insulintherapie bei Patientinnen mit fetaler Bauchhautdicke  $<$  vs.  $\geq$  3 mm in der 25. - 28. SSW

## 4.9 Regressionsanalysen

### Beurteilung der Vorhersagewahrscheinlichkeit einer Insulintherapie

Bei Einschluss der maternalen somatometrischen Daten: Alter, Alter  $\geq 30$  Jahre, Größe, prägravid BMI, prägravid Übergewicht definiert als BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>, Gewichtszunahme während der Gravidität sowie der maternalen Blutglukosestoffwechselfparameter: HbA1c-Wert bei Diagnosestellung, HbA1c über 5,2% bei Diagnosestellung, Nüchternwert, pathologischer Nüchternwert ( $\geq 5,0$  mmol/l), 1-Stundenwert und 2-Stundenwert im 75g-oGTT zeigten sich, in einer schrittweise rückwärts bedingten Regressionsanalyse, die Parameter Alter ( $p=0,096$ ), Alter über 30 Jahre ( $p=0,022$ ), prägravid BMI ( $p=0,020$ ), HbA1c-Wert bei Diagnosestellung ( $p=0,015$ ) sowie HbA1c bei Diagnosestellung über 5,2% ( $p=0,111$ ) als prognostisch relevant. Unter Verwendung dieser Parameter konnten 71,5% der Patienten der richtigen Therapie zugeordnet werden, wobei ein Alter über 30 Jahre, der prägravid BMI und der HbA1c-Wert bei Diagnosestellung den stärksten Einfluss zeigten.

Wurden die anamnestischen Risikofaktoren GDM in einer vorausgegangenen Gravidität, Multigravidität, Multiparität, vorangegangener Abort,  $\geq 2$  vorangegangene Aborte, Geburt eines Kindes über 4000 g Geburtsgewicht, Geburt eines Kindes unter 2500 g Geburtsgewicht sowie eine familiäre Diabetesbelastung in der ersten Generation in der Regressionsanalyse verwendet, zeigte nur ein GDM in einer vorausgegangenen Schwangerschaft ( $p=0,005$ ) einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer Insulintherapie in der aktuellen Schwangerschaft. Dabei wurde in 64,4% der Fälle die richtige Therapie vorhergesagt.

In einer dritten binär logistischen Regressionsanalyse wurden die Fetalparameter bei Diagnosestellung in der  $27,1 \pm 4,4$  SSW als mögliche Risikofaktoren analysiert, dabei wurden die Parameter: Bauchhautdicke  $\geq 3$  mm in der 25. - 28. SSW, Bauchhautdicke  $\geq 4$  mm in der 25. - 28. SSW, fetaler Abdominalumfang  $> 75$ . Percentile, fetaler Abdominalumfang  $> 90$ . Percentile, fetales Schätzwicht  $> 75$ . Percentile sowie fetales Schätzwicht  $> 90$ . Percentile in die Analyse einbezogen. Nach einer schrittweise rückwärts bedingten Regressionsanalyse blieben eine Bauchhautdicke in der 25. - 28. SSW  $\geq 4$  mm ( $p=0,069$ ) sowie ein Schätzwicht bei Diagnosestellung oberhalb der 75. Percentile ( $p=0,089$ ) als prognostisch relevante Faktoren übrig. Dieses Modell war in der Lage 62,7% der Patientinnen der richtigen Gruppe bezüglich einer Insulintherapie zuzuordnen.

Bei Verwendung der in den vorherigen Analysen als prognostisch relevant erscheinenden Parameter: Alter bei Diagnosestellung, Alter  $\geq 30$  Jahre, prägravid BMI, HbA1c-Wert bei Diagnosestellung, HbA1c-Wert bei Diagnosestellung über 5,2%, fetale Bauchhautdicke in der 25. - 28. SSW  $\geq 4,0$  mm sowie fetales Schätzwicht oberhalb der 75. Percentile bei Diagnosestellung als unabhängige Variablen in einer gemeinsamen binär logistischen Regressionsanalyse blieben Alter ( $p=0,024$ ), Alter  $\geq 30$  Jahre ( $p=0,015$ ), HbA1c-Wert bei Diagnosestellung ( $p=0,034$ ), prägravid BMI ( $p=0,029$ ) sowie fetales Schätzwicht oberhalb der 75. Percentile bei Diagnosestellung ( $p=0,047$ ) als prognostisch relevante Parameter erhalten. Mit diesem Modell gelang es, 77,6% der Patienten der richtigen Therapie zuzuordnen.

### **Beurteilung der Vorhersagewahrscheinlichkeit eines LGA-Kindes**

Das Auftreten der Geburt eines LGA-Kindes wurde bezüglich möglicher Prognosefaktoren ebenfalls mit einer binären logistischen Regression analysiert. Dabei wurden die maternalen somatometrischen Parameter: Alter, Alter  $\geq 30$  Jahre, prägravid BMI, prägravid BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> und Größe, sowie die Glukosestoffwechselfparameter: HbA1c-Wert bei Diagnosestellung, HbA1c bei Diagnosestellung  $> 5,2\%$ , HbA1c-Wert vor der Entbindung, Nüchternwert, 1-Stundenwert und 2-Stundenwert im 75g-oGTT in die Berechnung eingeschlossen. Eine schrittweise rückwärts bedingte Regressionsanalyse brachte den HbA1c-Wert vor der Entbindung ( $p=0,010$ ) und die maternale Größe ( $p=0,014$ ) als prognostisch relevante Parameter hervor. Dieses Modell wies einen prädiktiven Wert von 93,2% auf.

## 5 Diskussion

### 5.1 Somatometrische und anamnestische Risikofaktoren

Trotz fortwährender Bemühungen der DDG, der DGGG und der DGPM ist es in Deutschland bis heute nicht gelungen, ein generelles Screening auf GDM in die Mutterschaftsvorsorge aufzunehmen und gesetzlich zu verankern. Bisher wird von den gesetzlichen Krankenkassen lediglich ein Screening bei vorhandenen Risikofaktoren bezahlt, durch dieses selektive Screening werden mehr als 50% der Fälle eine Glukosetoleranzstörung während der Schwangerschaft nicht erkannt (Carpenter und Coustan 1989). Weltweit findet nur in wenigen Ländern ein generelles Screening auf GDM Anwendung. In Österreich wurde ein solches im Jahr 2008 erstmals eingeführt, während die USA schon seit zwei Jahrzehnten alle Schwangeren einem Screening mit 50 g Glukose unterziehen. Nach Empfehlungen der ADA 2001 sollen Schwangere mit sehr geringem Risiko für einen GDM in den USA jedoch nicht mehr generell gescreent werden, da die Inzidenz der Erkrankung in dieser Gruppe unter 1% liegt (Naylor et al. 1997, ADA 2001,). Risikofaktoren stellen somit eine wichtige Grundlage der Diagnostik einer diabetogenen Stoffwechsellaage während der Gravidität dar. International werden ein erhöhtes maternales Alter, vor allem ein Alter  $\geq 30$  Jahre, prägravidess Übergewicht, eine positive Familienanamnese für einen Diabetes mellitus, GDM in einer vorangegangenen Schwangerschaft, Zugehörigkeit zu bestimmten ethnischen Gruppen wie asiatischen, hispanischen und afroamerikanischen Bevölkerungsgruppen, Multigravidität sowie perinatale Komplikationen in vorangegangenen Schwangerschaften wie Frühgeburten, Aborte oder die Geburt eines makrosomen Kindes als Risikofaktoren beschrieben (Solomon et al. 1997, Metzger und Coustan 1998, Cypryk et al. 2008). Die DDG empfiehlt in ihren Richtlinien 2001 einen sofortigen oGTT bei Vorliegen von mindestens einem der folgenden Risikoparameter: BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>, Diabetes mellitus bei Familienangehörigen ersten Grades, GDM in einer vorangegangenen Schwangerschaft, Geburt eines makrosomen Kindes, vorangegangene Totgeburt, schwere kongenitale Fehlbildungen in einer vorherigen Schwangerschaft sowie habituelle Abortneigung (Deutsche Diabetes Gesellschaft 2001). In unserer Untersuchung wurden die Risikofaktoren: maternales Alter, prägravidess BMI, Gewichtszunahme in der Gravidität, familiäre Diabetesbelastung, vorangegangener GDM, Multigravidität, Frühgeburt, Aborte und Totgeburten in einer vorherigen Schwangerschaft, sowie die Geburt eines Kindes über 4000 g oder unter 2500 g Geburtsgewicht analysiert.

Das mittlere Alter des Studienkollektivs betrug bei der Erstkonsultation 30,6 Jahre und ist damit vergleichbar mit den Angaben in internationalen Studien von 28,5 bis 33,8 Jahre (Jiménez-Moleón et al. 2002, Schaefer-Graf et al. 2004, Bonomo et al. 2004, Metzger et al. 2008). Das mittlere Alter war bei stoffwechselgesunden Schwangeren (30,1 Jahre) und Schwangeren mit IGT/GDM (30,9 Jahre) in unserem Kollektiv annähernd gleich. Bei einer Subgruppenanalyse zeigte sich, dass das maternale Alter der Schwangeren mit IGT dem der gesunden Frauen entsprach, während Schwangere mit GDM im Mittel 1,4 Jahre älter waren, dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht relevant. Unsere Beobachtungen stimmen mit der Entscheidung der DDG überein, die seit 2001 das Alter als gesonderten Risikofaktor für einen GDM in den Leitlinien nicht mehr aufführt. In internationalen Studien zeigte sich jedoch redundant, dass ein steigendes Alter mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines GDM während der Schwangerschaft einhergeht (Solomon et al. 1997, Xiong et al. 2001, Lao et al. 2006). Es bleibt anzumerken, dass unsere Studienpopulation nicht eine Populationserhebung von Schwangeren bezüglich des Glukosestoffwechsels reflektiert. Schwangere in unserer Studie stellten mit großer Wahrscheinlichkeit ein Risikokollektiv dar, welche durch den behandelnden Gynäkologen aufgrund eines pathologischen Screeningergebnisses mit 50 g Glukose, einer Glukosurie oder maternaler bzw. fetaler Risikofaktoren zu uns überwiesen wurden. Betrachtet man allerdings die Ergebnisse des BQS-Reportes 2007, welcher zeigt, dass 54 % aller Schwangeren 30 Jahre oder älter waren (BQS 2008), ordnet sich das mittlere Alter unserer Patientinnen gut in das mittlere Alter der Schwangeren in Deutschland ein und ein erhöhtes Alter als Risikofaktor für einen GDM wird unwahrscheinlich.

Die Gewichtszunahme in der Gravidität zeigte in unserer Untersuchung keinen Einfluss auf die Ausprägung einer Glukosetoleranzstörung und war bei stoffwechselgesunden Schwangeren (15,0 kg) und Schwangeren mit IGT/GDM (14,7 kg) vergleichbar. Betrachtet man nur die Gewichtszunahme von Beginn der Schwangerschaft bis zum Zeitpunkt des oGTT, so fand sich ebenfalls kein Unterschied zwischen den oben genannten Gruppen. Die italienische Arbeitsgruppe um DiCianni fand jedoch 2003 einen signifikanten Einfluss der Gewichtszunahme von Beginn der Gravidität bis zum Screeningtest auf die Prävalenz eines GDM (Di Cianni et al. 2003).

Einen wesentlichen Risikofaktor für die Ausprägung einer Glukosestoffwechselstörung während der Gravidität stellt der prägravide BMI dar. Bei Schwangeren mit IGT/GDM lag dieser 2,6 kg/m<sup>2</sup> über dem BMI stoffwechselgesunder Schwangerer. Die Analyse der Subgruppen

IGT und GDM zeigte einen kontinuierlichen Anstieg des BMI mit Zunahme des Schweregrades der Glukosetoleranzstörung. Schwangere mit IGT zeigten einen nicht statistisch signifikanten Unterschied von 1,1 kg/m<sup>2</sup> zu Stoffwechselgesunden, während Schwangere mit GDM einen signifikant höheren BMI als gesunde Schwangere sowie Schwangere mit IGT aufwiesen. Dieser Zusammenhang ließ sich auch bei der Betrachtung der Verteilung von Normal- und Übergewicht im Kollektiv nachweisen. Während fast drei Viertel aller stoffwechselgesunden Schwangeren normalgewichtig waren, gehörte nur knapp die Hälfte der Schwangeren mit IGT/GDM dieser Gewichtsklasse an.

Der prägravide BMI gilt auch in der internationalen Literatur als eine der wichtigsten Determinanten eines GDM. Chu et al. zeigten in einer Metaanalyse 2007, dass das Risiko für die Entwicklung eines GDM im Vergleich zu normalgewichtigen Frauen bei Frauen mit Übergewicht etwa zweifach, bei Frauen mit Adipositas drei- bis vierfach und bei Frauen mit schwerer Adipositas sogar fünf- bis sechzehnfach erhöht ist (Chu et al. 2007). Ein erhöhter BMI geht mit einem höheren Körperfettanteil einher, wodurch die physiologische Insulinresistenz in der Schwangerschaft weiter verstärkt wird (Stumvoll et al. 2002). Dieser Zusammenhang wird in unserer Studie auch durch die positive Korrelation des prägraviden BMI mit dem maternalen HbA1c-Wert bei Diagnosestellung deutlich.

Mögliche Folgen eines unentdeckten oder unzureichend behandelten GDM stellen Frühgeburten, intrauteriner Fruchttod, Makrosomie und intrauterine Wachstumsretardierung dar (Weiss et al. 1999). Eine oder mehrere dieser Komplikationen in der Anamnese können Hinweis auf eine unerkannte Glukosestoffwechselstörung in einer vorangegangenen Schwangerschaft geben.

Schwangere mit IGT berichteten in unserer Untersuchung viermal häufiger und Schwangere mit GDM sogar sechsmal häufiger von einer vorherigen Frühgeburt als stoffwechselgesunde Schwangere. Xiong et al. fanden 2001 nur eine um ein Drittel erhöhte Prävalenz einer vorangegangenen Frühgeburt bei Schwangeren mit GDM, wobei die Gesamtprävalenz dieses Risikofaktors mit 3,5% nur halb so groß war wie in unserer Erhebung (Xiong et al. 2001). Die weiterhin untersuchten anamnestischen Risikofaktoren, Geburt eines Kindes über 4000 g oder unter 2500 g Geburtsgewicht, vorangegangene Aborte sowie Totgeburten, wiesen keine statistisch signifikanten Unterschiede auf. Der in zahlreichen Studien beschriebene Risikoparameter der Geburt eines makrosomen Kindes, welcher mit einem drei- bis fünffach erhöhten Risiko für das Auftreten eines GDM einherzugehen scheint (Jiménez-Moleón et al. 2002, Cypryk et al. 2008), konnte in unserer Erhebung keinen statistisch relevanten Einfluss zeigen.

Vergleichbar mit anderen Untersuchungen (Xiong et al. 2001) waren Schwangere mit IGT/GDM in unserer Erhebung seltener Nulliparae und häufiger Multigravidae als stoffwechselgesunde Schwangere. Seghieri et al. konnten 2005 zeigen, dass die Ursache dieser Assoziation nicht in einem Anstieg der Insulinresistenz mit zunehmender Parität an sich sondern in dem in der Regel steigenden Alter und der Gewichtszunahme mit zunehmender Geburtenzahl zu sehen ist (Seghieri et al. 2005).

Der GDM stellt eine diabetogene Stoffwechsellage während der Gravidität dar, welche durch eine physiologisch gesteigerte periphere Insulinresistenz während der Gravidität mit ungenügender kompensatorischer Steigerung der Insulinsekretionsleistung der Betazellen gekennzeichnet ist (Damm 1998, Catalano et al. 2003b). Die periphere Insulinresistenz ist ein wesentlicher Faktor, weshalb GDM und Diabetes mellitus Typ 2 als eng miteinander verbundene Stoffwechselstörungen gelten, dabei bilden jeweils eine verminderte Insulinsensitivität der peripheren Körpergewebe bzw. eine Hyperinsulinämie den zentralen Aspekt der Pathogenese (DeFronzo 1992, Catalano et al. 2003b). Nach Ansicht von Pendergrass et al. stellen GDM und Diabetes mellitus Typ 2 sogar identische Erkrankungen dar, wobei der GDM als Frühstadium des Diabetes mellitus Typ 2 angesehen wird (Pendergrass et al. 1995). Der GDM gilt somit als transiente Manifestation eines vorbestehenden metabolischen Defektes, welcher durch eine Gravidität vorzeitig demaskiert wird (Buchanan 2001).

Es ist daher nicht überraschend, dass Schwangere mit IGT/GDM dreimal häufiger einen GDM in ihrer Anamnese aufwiesen als stoffwechselgesunde Schwangere. Hierbei ließ sich ein Anstieg der anamnestischen Hinweise auf eine Störung der Glukoseverwertung parallel zum Schweregrad der Glukosetoleranzstörung in der aktuellen Schwangerschaft beobachten.

Neben dem Auftreten eines GDM in einer vorangegangenen Schwangerschaft gibt auch eine familiäre Diabetesbelastung einen Anhalt für eine möglicherweise verminderte kompensatorische Steigerung der Insulinsekretionsleistung der pankreatischen Betazellen. In unserem Gesamtkollektiv wiesen nahezu zwei Drittel aller Schwangeren eine positive Familienanamnese für einen Diabetes mellitus auf.

Eine Untersuchung von Hunger-Dathe et al. (2000) zeigte bei 56% der Schwangeren mit GDM eine familiäre Diabetesbelastung (Hunger-Dathe et al. 2000). Hier ordnen sich die Ergebnisse unserer Untersuchung ein.



Wider die Erwartung hinsichtlich eines Risikoprofiles unterschieden sich stoffwechselgesunde Schwangere und Schwangere mit IGT/GDM hinsichtlich einer familiären Diabetesbelastung im ersten oder zweiten Verwandtschaftsgrad statistisch nicht. In der Tendenz wiesen jedoch Schwangere mit IGT/GDM häufiger eine familiäre Diabetesbelastung in der 1. Generation als stoffwechselgesunde Schwangere auf, während die Diabetesprävalenz bei den Großeltern der Schwangeren identisch in den beiden Gruppen war. Bei Schwangeren mit IGT lag seltener eine familiäre Diabetesbelastung als bei Gesunden und Schwangeren mit GDM vor. In internationalen Studien wird eine familiäre Diabetesbelastung von 8,6% bis 25,7% bei stoffwechselgesunden Schwangeren und 31,8% bis 40% bei Schwangeren mit GDM angegeben (Davey und Hamblin 2001, Jiménez-Moleón et al. 2002, Weijers et al. 2002, Di Cianni et al. 2003, Cypriak et al. 2008), welche damit deutlich unter der von uns eruierten liegt. Mögliche Ursachen dieser Abweichungen können darin liegen, dass unsere Patientinnen ein Risikokollektiv darstellen, dass in der untersuchten Region allgemein eine höhere Diabetesprävalenz vorliegt sowie Differenzen in der Anzahl der Generationen, welche als familiäre Diabetesbelastung erfasst wurden. Die spanische Arbeitsgruppe von Jiménez-Moleón et al. zeigte 2001, dass Schwangere mit einem positiven Screening, aber ohne pathologischen oGTT eine vergleichbare familiäre Diabetesbelastung aufwiesen wie Schwangere mit GDM, während Schwangere mit negativen Screening signifikant seltener über Verwandte mit Diabetes mellitus berichteten (Jiménez-Moleón et al. 2002). Wie bereits weiter oben erläutert, ist die Gruppe stoffwechselgesunder Frauen in unserem Kollektiv vergleichbar mit den Schwangeren mit positiven Screening in der vorgenannten Erhebung. Unsere Untersuchung bestätigt damit die Beobachtungen der spanischen Studie.

Als protektiver Faktor stellte sich in unserer Untersuchung ein Abitur heraus. Dabei wiesen Schwangere mit Abitur einen um  $4 \text{ kg/m}^2$  geringeren BMI und eine um zwei Drittel geringere Frühgeburtenrate auf als Schwangere mit Haupt- oder Realschulabschluss. Bei Betrachtung der Ergebnisse ist somit zu beachten, dass auch der Schulabschluss den eigentlichen Risiko- bzw. Protektionsfaktor darstellen könnte, welcher die Verteilung der Risikofaktoren beeinflusst. Da diese Untersuchung eine Assoziations- und keine Kausalitätsstudie darstellt, ist keine eindeutige Aussage möglich, welcher der Risikofaktoren den jeweils anderen beeinflusst und welcher sich als unabhängig darstellt. Die Prävalenz eines vorangegangenen GDM unterschied sich nicht signifikant zwischen Schwangeren mit variierenden Schulabschlüssen, dieser Risikofaktor bleibt somit unabhängig vom Sozialstatus als solcher bestehen. Des Weiteren zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Risikofaktoren zwischen arbeitssuchenden Schwangeren und Schwangeren in einem Arbeitsverhältnis.

Andere Autoren konnten ebenfalls eine Assoziation des Sozialstatus mit dem Diabetesrisiko in der Bevölkerung nachweisen. So zeigten Wray et al. 2006, dass ein höherer Bildungsgrad mit einem verringerten Diabetesrisiko im mittleren und höheren Alter einhergeht (Wray et al. 2006). Wie weiter oben erläutert, ist der GDM in den meisten Fällen als eine vorgezogene Manifestation eines Diabetes mellitus Typ 2 zu bewerten, so dass sich die Ergebnisse der amerikanischen Arbeitsgruppe konsistent mit unseren darstellen.

Bei GDM zeigte sich lediglich eine Risikobelastung in 4 von 11 Punkten (prägravid BMI, GDM früher, Frühgeburt, Multigravidität). Bei Schwangeren mit IGT konnte eine Risikobelastung für eine diabetogene Stoffwechsellage nicht bestätigt werden. Diese Gruppe unterscheidet sich in keinem der vorgenannten Risikofaktoren signifikant von stoffwechselgesunden Frauen. Bei einem der Hauptrisikofaktoren, dem prägravid BMI, zeigte sich zudem eine statistisch signifikante Differenz zu Schwangeren mit GDM. Zwei weitere Prädiktoren eines GDM, die familiäre Diabetesbelastung und die vorangegangene Geburt eines makrosomen Kindes, wurden bei Schwangeren mit IGT sogar seltener beobachtet als bei stoffwechselgesunden Frauen in unserem Kollektiv, jedoch ohne eine statistische Signifikanz zu erreichen. Es bleibt anzumerken, dass Frauen mit IGT nach unseren Ergebnissen nicht durch ein besonderes Risikoprofil auffallen und bei einem alleinigen risikobasierten Screening auf einen GDM, wie es bisher von den Krankenkassen bezahlt wird, häufig unentdeckt bleiben.

## **5.2 Screening und 75g-oraler Glukosetoleranztest**

Ein klassisches Screening mit 50 g Glukose ist bei stoffwechselgesunden Schwangeren dreimal häufiger einer Vorstellung im Kompetenzzentrum für Schwangerschaft und Diabetes der FSU Jena vorausgegangen als bei Schwangeren mit IGT/GDM. Hier zeigt sich ganz klar, dass Frauen mit einer Störung der Glukoseverwertung in der Schwangerschaft den behandelnden Gynäkologen häufig schon durch ein höheres maternales oder fetales Risikoprofil auffielen und daraufhin gleich eine endgültige Diagnostik via 75g-oGTT veranlasst wurde, ohne diese durch ein 50g-Screening zu verzögern. Dieser Sachverhalt spiegelt sich auch im Gestationsalter bei Durchführung des 75g-oGTT wieder, bei stoffwechselgesunden Schwangeren wurde das Screening im Mittel in der 25,9. SSW und der oGTT in der 27,7. SSW durchgeführt, während bei Schwangeren mit IGT/GDM Screening (26,4 SSW) und oGTT (26,6 SSW) nahezu zum gleichen Zeitpunkt stattfanden. Betrachtet man nur die Schwangeren mit GDM, so wurde

der oGTT im Mittel in einer früheren SSW als das Screening veranlasst, was vermuten lässt, dass oft auf ein Screening verzichtet wurde, um die Diagnose nicht unnötig zu verzögern oder das Risikoprofil (BMI, GDM früher, vorherige Frühgeburt) den Gynäkologen gleich zur zeitnahen Diagnostik drängte.

Dieses Vorgehen entspricht den Empfehlungen der DDG, welche bei Vorliegen von Risikofaktoren wie Übergewicht, familiärer Diabetesbelastung, GDM in einer vorherigen Schwangerschaft, Geburt eines LGA-Kindes, Totgeburt, schweren kongenitalen Fehlbildungen in einer vorangegangenen Schwangerschaft oder habitueller Abortneigung unverzüglich einen oGTT nahelegt (Deutsche Diabetes Gesellschaft 2001).

Bei Schwangeren mit IGT lagen keine erhöhten Risikofaktoren vor und somit auch kein Grund für eine vorzeitige Veranlassung der Diagnostik, weshalb diese fast zwei Wochen später erfolgte als bei Schwangeren mit GDM. Auf Grund der fehlenden Risikofaktoren würden diese bei einer risikoadaptierten Diabetesdiagnostik übersehen werden, sodass unsere Ergebnisse die Forderung der DDG und anderer Autoren nach einem generellen Screening untermauern (Deutsche Diabetes Gesellschaft 2001, Buhling et al. 2003, Kleinwechter und Schafer-Graf 2008).

Der Mittelwert des klassischen Screenings mit 50 g Glukose, der 1-Stundenwert und der 2-Stundenwert des 75g-oGTT sowie der HbA1c bei Diagnosestellung stiegen kontinuierlich mit Zunahme des Schweregrades der Glukosetoleranzstörung an, wobei der Unterschied des Screeningmittelwertes zwischen stoffwechselgesunden Schwangeren und Schwangeren mit IGT keine statistische Signifikanz erreichte. Der Nüchternwert des 75g-oGTT war bei stoffwechselgesunden Frauen und Frauen mit IGT vergleichbar und unterschied sich jeweils signifikant vom mittleren Nüchternwert bei Schwangeren mit GDM. Hier lässt sich gut die intermediäre Stellung der Schwangeren mit IGT in Bezug auf den Schweregrad der Glukosestoffwechselstörung erkennen, wobei jedoch maternale und perinatale Morbidität vergleichbar sind (Schafer-Graf et al. 1998, Vambergue et al. 2000, Kwik et al. 2007). Aus dem letztgenannten Grund wurden Schwangere mit GDM und Schwangere mit IGT nach gleichen Richtlinien therapiert und gemeinsam ausgewertet.

### 5.3 Fetalsonographie

Die Fetalsonographien in der 9. - 12. SSW, der 19. - 22. SSW sowie der 29. - 32. SSW sind in Deutschland ein in der Mutterschaftsvorsorge verankerter Bestandteil der Betreuung von Schwangeren. Internationale Studien zeigen, dass bei Schwangeren mit GDM im letzten Trimenon häufiger Fetalsonographien durchgeführt werden sollten, da sie zur Therapieoptimierung beitragen können.

Durch intensive Behandlung mit enger glykämischer Kontrolle bei Schwangeren mit GDM ist es gelungen, die Morbidität der Patientinnen und ihrer Kinder zu senken, aber dennoch bleibt eine erhöhte Makrosomierate in vielen Untersuchungen im Vergleich zu stoffwechselgesunden Schwangeren bestehen (Langer et al. 1994, Schwartz et al. 1994, Jiménez-Moleón et al. 2002). Andererseits weisen längst nicht alle Kinder von Müttern mit schlecht eingestelltem oder unbehandeltem GDM ein Geburtsgewicht oberhalb der 90. Percentile auf (Jiménez-Moleón et al. 2002, Crowther et al. 2005, González-Quintero et al. 2007). Das fetale Kompartiment und die Plazenta als Vermittler und Barriere zwischen dem Feten und der Mutter haben also anscheinend ebenfalls Einfluss auf die Ausprägung einer fetalen Hyperinsulinämie, welche mit allen fetalen Komplikationen verbunden ist (Weiss et al. 1988, Weiss et al. 1999). Deshalb ist es wichtig, nicht nur den Blutglukosestoffwechsel der Mutter zu kontrollieren und zu optimieren, sondern auch das fetale Kompartiment bei der Therapie zu berücksichtigen. Es existieren zwei Ansätze, welche über indirekte Methoden versuchen, die fetale Hyperinsulinämie abzuschätzen. Der erste Ansatz ist die Bestimmung des Insulinspiegels im Fruchtwasser, welche die fetale Ausscheidung des Insulins im Urin widerspiegelt (Persson et al. 1982). Zur Messung des Fruchtwasserinsulinspiegels ist jedoch eine Amniozentese notwendig. Als zweiter Ansatz findet die Fetalsonographie mit Messung des fetalen Abdominalumfanges und der fetalen Bauchhautdicke Anwendung. Die Größe des fetalen Abdominalumfanges wird dabei maßgeblich durch das insulinsensitive abdominale Fettgewebe bestimmt. Die Sonographie stellt eine nichtinvasive und nahezu risikofreie Methode dar, welche flächendeckend verfügbar ist, weshalb dieser Ansatz der Evaluation des fetalen Kompartimentes in Deutschland bevorzugt wird (Deutsche Diabetes Gesellschaft 2001).

Bisher legen vier randomisierte kontrollierte Interventionsstudien eine Stoffwechseleinstellung nahe, welche neben maternalen Blutglukosewerten das fetale Wachstum mit in Betracht zieht, dabei wird der fetale Abdominalumfang als wesentlicher Parameter herangezogen. Liegt dieser auf oder oberhalb der 75. Percentile gilt dies als Hinweis auf eine fetale

Hyperinsulinämie, welche eine strengere glykämische Kontrolle erfordert. Bei einem fetalen Abdominalumfang unter der 75. Percentile wurde die Blutglukoseeinstellung in den Studien gelockert. Das fetale Outcome war vergleichbar mit dem bei einer strengen glykämischen Kontrolle, wobei bei Schwangeren mit einem fetalen Abdominalumfang über der 70. - 75. Percentile die Rate der LGA-Kinder von 18 - 45% auf 8 - 13% und bei Schwangeren mit einem fetalen Abdominalumfang unter der 70. - 75. Percentile die Rate der SGA-Kinder von 30 - 35% auf 14 - 17% gesenkt werden konnte (Buchanan et al. 1994, Schaefer-Graf et al. 2004, Kjos et al. 2001, Bonomo et al. 2004).

Aufgrund der eindeutigen Datenlage und der Empfehlungen der DDG (Deutsche Diabetes Gesellschaft 2001) führten wir in unserer Studie in 14-tägigen Abständen fetale Sonographien durch, deren Ergebnisse zusätzlich zur maternalen glykämischen Stoffwechsellage in die Therapieentscheidung mit einbezogen wurden. Als Risikoparameter galten dabei ein Abdominalumfang oberhalb der 75. Percentile, ein Schätzwicht über der 90. Percentile, eine Bauchhautdicke, welche einen Wert von 5,0 mm (Bethune und Bell 2003) erreichte oder überschritt, sowie ein Schneiden der Percentilen des Abdominalumfanges oder des Schätzwichtes. Bei Vorliegen dieser Parameter wurde die Indikation für eine Insulintherapie, auch bei Blutglukosewerten im Zielbereich, unter Berücksichtigung aller Faktoren genauestens überprüft.

### **Fetalsonographische Wachstumsparameter bei Diagnosestellung in Abhängigkeit von der Glukosetoleranz**

Feten von Schwangeren mit IGT/GDM zeigten bei Diagnosestellung in der 27. SSW einen signifikant größeren Abdominalumfang und ein höheres Schätzwicht als Feten stoffwechselgesunder Schwangerer, wobei gestationsalteradjustiert bei allen Frauen die Messungen aus der 27. - 28. SSW verwendet wurden. Hier lassen sich die bereits vor über 50 Jahren von Pedersen beschriebenen Zusammenhänge zwischen der fetalen Hyperglykämie und einer fetalen Hyperinsulinämie erkennen (Pedersen 1954). Aufgrund der maternalen Störung der Glukoseverwertung ist die Glukosekonzentrationen im Blut dieser Feten höher als bei Feten stoffwechselgesunder Frauen, dies geht mit konsekutiv höheren fetalen Insulinspiegeln und einem dadurch bedingten stärkeren fetalen Wachstum einher. Die Unterschiede der fetalen Wachstumsdynamik zwischen stoffwechselgesunden Frauen und Frauen mit Glukosetoleranzstörung lassen sich also bereits zum Zeitpunkt der Diagnose der Stoffwechselstörung

erkennen. Dies stimmt mit den Beobachtungen von Ogata et al. überein, welche nachwiesen, dass das akzelerierte fetale Wachstum bei GDM in der 28. - 32. SSW beginnt (Ogata et al. 1980).

## 5.4 Insulintherapie

### Insulin als einzige pharmakologische Therapie

Wurde das Therapieziel einer strengen Normoglykämie allein mit einer diätetischen Behandlung nicht erreicht oder lagen fetale Risikoparameter vor, so wurde Insulin als einzige pharmakologische Therapie zur Senkung der Blutglukose eingesetzt.

Orale Antidiabetika sind in Deutschland während der Gravidität kontraindiziert. Es liegen zwar zwei große Studien zu dieser Medikamentengruppe mit dem Vergleich Metformin vs. Insulin (Rowan et al. 2008) bzw. Sulfonylharnstoff (Glyburide) vs. Insulin (Langer et al. 2000) vor, welche vergleichbare Ergebnisse in der glykämischen Kontrolle und im perinatalen Outcome zeigten, jedoch existieren noch einige Einschränkungen. So benötigten 46% der Patientinnen mit Metformin und 4% der Patientinnen mit Glibenclamid zusätzlich Insulin, um die glykämischen Zielwerte zu erreichen. Des Weiteren sind beide oralen Antidiabetika plazentagängig und ihre Einflüsse auf postpartale Stoffwechselprozesse bzw. die psychomotorische Entwicklung der Kinder noch nicht endgültig geklärt. Aus diesen Gründen fanden orale Antidiabetika in unserer Studie keine Anwendung.

Aus internationalen Studien ist bekannt, dass nicht alle Mütter mit einer hyperglykämischen Stoffwechsellage von LGA-Kindern entbunden werden bzw. auch bei streng normoglykämischer Stoffwechsellage ein LGA-Kind geboren werden kann. Eine alleinige Abhängigkeit des fetalen Outcomes vom maternalen Glukosestoffwechsel würde implizieren, dass nahezu alle Kinder von Müttern mit hyperglykämischer Stoffwechsellage während der Schwangerschaft LGA sein müssten. Zwei Untersuchungen von Langer et al. zeigten jedoch, dass nur etwas mehr als ein Fünftel der Kinder von Müttern mit einer mittleren Blutglukose  $\geq 5,8$  mmol/l während der Gravidität ein Geburtsgewicht oberhalb der 90. Percentile aufwiesen (Langer und Mazze 1988, Langer et al. 1989). Untersuchungen der Beziehung zwischen der maternalen Blutglukosekonzentration und der fetalen Insulinkonzentration legten ebenfalls nahe, dass nicht ausschließlich die Höhe der maternalen Blutglukosekonzentration die fetale Insulinsekretion beeinflusst (Crombach et al. 1996, Kainer et al. 1997). Die mittlere Blut-

glukosekonzentration des maternalen Kompartimentes lässt also nicht immer auf das fetale Kompartiment und damit das fetale Outcome schlussfolgern.

## **Wertigkeit maternaler und fetaler Prädiktoren einer Insulintherapie**

### **Maternale Prädiktoren**

Während das mittlere Alter bei Diagnosestellung der Patientinnen, welche eine Insulintherapie benötigten, mit dem mittleren Alter der Patientinnen ohne Insulintherapie annähernd vergleichbar war, zeigte sich bei den Regressionsanalysen ein prognostisch relevanter Einfluss des maternalen Alters als unabhängige Variable auf die Notwendigkeit einer Insulintherapie. González-Quintero et al. fanden 2008 ebenfalls keinen signifikanten Unterschied des mittleren maternalen Alters zwischen Frauen mit guter glykämischer Kontrolle unter alleiniger Diätbehandlung und Frauen, welche einer Insulintherapie bedurften. Das mittlere Alter der Patientinnen (30,8 Jahre ohne Insulin vs. 31,3 Jahre mit Insulin) in deren Studie war mit den Ergebnissen unserer Erhebung (30,9 Jahre ohne Insulin vs. 31,2 Jahre mit Insulin) nahezu identisch (González-Quintero et al. 2008).

Mit steigendem Alter nimmt die Insulinresistenz zu, korrigiert man jedoch die Insulinresistenz auf das aktuelle Körpergewicht, so ist keine altersabhängige Zunahme der Insulinresistenz mehr festzustellen (Fritsche et al. 2003). Die Bedeutung des steigenden maternalen Alters als Prädiktor einer Insulintherapie könnte also in einer Interferenz mit dem in der Regel mit zunehmendem Alter erhöhten Körpergewicht und Körperfettanteil liegen.

Patientinnen, welche mit alleiniger diätetischer Behandlung keine gute glykämische Kontrolle erreichten und einer Insulintherapie bedurften, nahmen im Mittel ein Kilogramm mehr in der Gravidität zu als Schwangere ohne Notwendigkeit für eine Insulinbehandlung. Dennoch zeigte die maternale Gewichtszunahme während der Gravidität in unserer Untersuchung keinen signifikanten Einfluss auf den Bedarf einer Insulintherapie. Diese Ergebnisse decken sich mit anderen Studien, welche ebenfalls keinen relevanten Einfluss der Gewichtszunahme auf die Wahrscheinlichkeit für eine Insulintherapie fanden (McFarland et al. 1999).

Als einer der wesentlichen Prädiktoren einer Insulintherapie in der Gravidität stellte sich der prägravide maternale BMI dar. Frauen mit späterer Einstellung auf eine Insulintherapie wiesen einen über 4 kg/m<sup>2</sup> höheren prägraviden BMI als Frauen ohne Insulintherapie auf. Nur bei

einem Drittel der Patientinnen mit späterer Insulintherapie lag vor der Gravidität ein Normalgewicht vor, während dies bei 59% der Schwangeren ohne Insulinbehandlung der Fall war. Eine prägravide Adipositas bestand mehr als doppelt so häufig bei Patientinnen, welche mit Insulin behandelt wurden als bei Patientinnen ohne dieses Therapieregime. Auch in der internationalen Literatur gilt der prägravide BMI und besonders eine prägravide Adipositas als Risikoparameter und Prädiktor für den Bedarf einer Insulintherapie, um eine optimale glykämische Kontrolle bei Schwangeren mit einer gestörten Glukoseverwertung während der Gravidität zu gewährleisten (González-Quintero et al. 2008).

Ein erhöhter BMI ist mit einem gesteigerten Körperfettanteil verbunden, welcher als einer der stärksten Determinanten für eine Insulinresistenz gilt. Dabei wird das Fettgewebe als endokrine Drüse angesehen, welche bei Adipositas höhere Konzentrationen von TNF  $\alpha$ , Resistin und niedrigere Level von Adiponectin produziert, diese Veränderungen der Adipozytokinkonzentrationen werden mit einer verstärkten Insulinresistenz in Verbindung gebracht (Stumvoll et al. 2002). Durch diese bereits prägravide erhöhte Insulinresistenz im Vergleich zu normalgewichtigen Patientinnen wird die physiologisch gesteigerte Insulinresistenz in der Gravidität verstärkt, so dass die Anforderungen an die Insulinsekretionsleistung der pankreatischen Betazellen weiter steigen, bis diese irgendwann dem Bedarf nicht mehr gerecht werden können. Diese Beobachtungen einer Assoziation einer gesteigerten Insulinresistenz und eines höheren Insulinbedarfs mit steigendem BMI wurden auch durch unsere Untersuchung untermauert, welche zeigten, dass sowohl die maximale Insulindosis als auch die gewichtsadaptierte maximale Insulindosis mit zunehmendem prägravidem BMI ansteigen.

Als einziger anamnestischer Risikofaktor zeigte sich ein GDM in einer vorangegangenen Gravidität als Prädiktor für die Notwendigkeit einer Insulintherapie während der aktuellen Gravidität. Patientinnen mit einer Insulintherapie wiesen viermal häufiger eine Glukosetoleranzstörung in einer vorherigen Gravidität auf als Schwangere ohne Bedarf einer Insulinbehandlung. Im Studienkollektiv von González-Quintero et al. (2008) stellte ein vorheriger GDM ebenfalls einen Prädiktor für eine Insulintherapie dar, wobei Schwangeren mit Insulintherapie (15,6%) nur knapp doppelt so häufig einen solchen aufwiesen als Schwangere mit alleiniger Diätbehandlung (8,9%) (González-Quintero et al. 2008).

González-Quintero et al. fanden außerdem, dass eine frühzeitigere Diagnose ( $\leq 28$ . SSW) eines GDM mit einem erhöhten Risiko für den Bedarf einer Insulintherapie einhergeht (González-Quintero et al. 2008). Auch in unserer Untersuchung erfolgte die Diagnosestellung



bei Frauen, welche eine Insulinsubstitution benötigten, im Mittel 1,5 Wochen früher als bei Frauen, welche mit alleiniger Diättherapie eine gute Glukosestoffwechseleinstellung erreichten. Dies deutet darauf hin, dass bei Schwangeren mit Insulintherapie eine schwerere Störung des Glukosestoffwechsels vorliegt, welche frühzeitiger offensichtlich wird. Mit weiterer Zunahme der Insulinresistenz im Verlauf des dritten Trimenon reicht dann die Kapazität der kompensatorischen Steigerung der Insulinsekretion der Betazellen nicht mehr aus und eine externe Insulinapplikation wird notwendig (Tamas und Kerenyi 2001).

Bereits bei Diagnosestellung zeigten Patientinnen, welche später einer Insulintherapie bedurften, höhere Blutglukosewerte als Schwangere ohne spätere Insulintherapie. Die Mittelwerte des HbA1c-Wertes, des Nüchternwertes sowie des 2-Stundenwertes im oGTT unterschieden sich dabei signifikant bei Schwangeren mit und ohne Insulintherapie, während die Differenz des 50g-Glukose-Screeningwertes sowie des 1-Stundenwertes im oGTT keine statistische Signifikanz erreichten.

Es bleibt anzumerken, dass bei lediglich 29 der 139 Patientinnen ein klassisches Screening mit 50 g Glukose durchgeführt wurde, so dass die Interpretationsmöglichkeit dieses Parameters in unserer Untersuchung eingeschränkt bleibt.

Bei Durchführung einer binären logistischen Regression blieb der HbA1c-Wert bei Diagnosestellung als einziger prognostisch relevanter glykämischer Parameter zur Diagnosestellung bestehen, während das Screeningergebnis sowie die einzelnen Blutglukoskonzentrationen während des oGTT keinen unabhängigen Einfluss zeigten.

International variieren die Ergebnisse bezüglich der prädiktiven Bedeutung der einzelnen Werte des oGTT für den Bedarf einer Insulintherapie. McFarland et al. fanden eine Assoziation zwischen dem Nüchternwert, dem 1-Stundenwert, dem 3-Stundenwert sowie der Anzahl der pathologischen Werte im 100g-Glukose-oGTT und dem Bedarf einer Insulintherapie (McFarland et al. 1999), während Tan et al. keine der drei Blutglukosemessungen während des 75g-oGTT als prädiktiv für einen Nichtbedarf einer Insulintherapie ausmachen konnten (Tan et al. 1995). Bei González-Quintero et al. war es eine Nüchternblutglukosekonzentration über 5,3 mmol/l während des oGTT, welche mit einem 50% erhöhten Risiko für den Bedarf einer Insulintherapie einherging (González-Quintero et al. 2008). Auch bei McFarland et al. barg eine Nüchternblutglukose im oGTT oberhalb der genannten Konzentration ein erhöhtes Risiko für eine Insulintherapie in sich (McFarland et al. 1999). In unserer Studie konnte dieser Zusammenhang jedoch nicht bestätigt werden. Zwar wiesen Schwangere mit späterer Insulintherapie im oGTT einen im Mittel 0,5 mmol/l höheren Nüchterwert auf, jedoch zeigte sich

dieser in der multiplen Regressionsanalyse unter Einschluss des HbA1c bei Diagnosestellung nicht als unabhängiger prognostischer Parameter.

Die wesentliche prognostische Bedeutung eines für die Gravidität pathologischen HbA1c-Wertes bei Diagnosestellung zeigte auch die bereits mehrfach zitierte Studie von González-Quintero et al. (2008), welche ein um 60 % erhöhtes Risiko für eine Insulintherapie bei einem HbA1c-Wert  $\geq 6\%$  bei Diagnosestellung nachwies (González-Quintero et al. 2008). In diesem Punkt stimmen unsere Beobachtungen mit den Ergebnissen der amerikanischen Studie überein. Da der HbA1c-Wert die Blutglukosekonzentration der letzten 8 - 12 Wochen reflektiert, zeigt er eine bereits länger bestehende Störung des Glukosestoffwechsels an, welche auf eine höhergradige Beeinträchtigung der Glukoseverwertung bei Schwangeren mit erhöhten HbA1c-Werten hinweist.

### **Fetale Prädiktoren**

Feten von Patientinnen mit einer späteren Insulintherapie wiesen bereits bei Diagnosestellung einen größeren Abdominalumfang, eine größere Bauchhautdicke sowie ein höheres Schätzgewicht auf als Feten von Patientinnen ohne Insulintherapie, dabei war jedoch nur die Differenz der Bauchhautdicke statistisch signifikant. Diese Ergebnisse können auf höhere fetale Insulinspiegel bereits zum Zeitpunkt der Diagnose einer Glukosetoleranzstörung bei Kindern von Müttern mit der Notwendigkeit einer Insulintherapie, im Vergleich zu Kindern von Müttern mit alleiniger diätetischer Behandlung, hinweisen. Weiss und Hofmann wiesen jedoch bereits 1990 darauf hin, dass keine stringente Korrelation zwischen der maternalen Blutglukosekonzentration und dem fetalen Insulinspiegel besteht (Weiss und Hofmann 1990). Als weitere Faktoren, welche neben der maternalen Blutglukosekonzentration die fetale Insulinkonzentration beeinflussen, werden variable Ausmaße des Glukosetransfers über die Plazenta sowie unterschiedliche Sensibilität der Feten für ein erhöhtes Glukoseangebot diskutiert (Schäfer-Graf 2008).

Erhöhte Insulinkonzentrationen im fetalen Blut führen zu einem selektiv gesteigerten Wachstum der insulinsensitiven Gewebe wie Fettgewebe, Muskel und Leber, während das Wachstum der knöchernen Strukturen und die Organreife in der Entwicklung zurückbleiben (Weiss et al. 1999). Dadurch wird das dysproportionierte Wachstum bei fetaler Makrosomie im Gegensatz zum proportionierten Wachstum bei anderen Makrosomieursachen (z.B. Genetik) bedingt (Langer 2000). Auch bei Betrachtung der anthropometrischen Messungen

der Neugeborenen zeigt sich das durch eine fetale Hyperinsulinämie veränderte Wachstumsprofil. Kinder von Müttern mit einer Hyperglykämie während der Gravidität wiesen im Vergleich zu Kindern von Müttern mit Normoglykämie während der Gravidität eine erhöhte Körperfettmasse auf, während sich der Anteil der fettfreien Körpermasse nicht unterschied (Catalano et al. 2003a, Sacks 2007).

Durch Messung der Fettfalte am Abdomen kann direkt die Entwicklung eines insulin-sensitiven Gewebes beurteilt werden, wodurch eine fetale Hyperinsulinämie frühzeitig detek-tierbar wird. In unserer Untersuchung zeigt sich dieser frühe Parameter als einziger der Biometriemarker bei Diagnosestellung statistisch signifikant verschieden zwischen Patien-tinnen mit späterer Insulinbehandlung und Patientinnen ohne Insulintherapie. Diese Ergebnis-se können als Hinweise auf eine beginnende fetale Hyperinsulinämie bei Feten von Müttern mit späterer Insulintherapie gewertet werden. Dies stimmt mit den bereits weiter oben erwähnten Beobachtungen von Ogata et al. überein, welche den Beginn des akzelerierten fetalen Wachstum aufgrund einer maternalen Hyperglykämie in der 28. - 32. SSW zeigten (Ogata et al. 1980). Während die Bauchhautdicke nahezu ausschließlich von insulin-sensitiven Geweben determiniert wird, wird die Größe des Abdominalumfanges auch durch nicht-insulinsensitive Strukturen mitbestimmt. Kehl et al. zeigten 1996, dass die Dicke des sub-utanen abdominellen Fettgewebes für 63% der Varianz des fetalen Abdominalumfanges ver-antwortlich ist, die Leberlänge beeinflusst diese zu 3% (Kehl et al. 1996), damit werden 66% und somit der Großteil der Varianz durch insulin-sensitiven Gewebe, jedoch auch 34% durch nicht-insulinsensitive Strukturen beeinflusst. Dass dieser Parameter eine größere Latenzzeit bis zur Offenbarung erhöhter fetaler Insulinspiegel als die fetale Bauchhautdicke aufweist, könnte die Ursache für die fehlende Signifikanz der Differenz des Abdominalumfanges zwischen Feten von Patientinnen mit und Patientinnen ohne Insulintherapie in unserer Unter-suchung sein.

Bei Diagnosestellung wiesen fast doppelt so viele Feten von Patientinnen mit Insulintherapie in der Schwangerschaft einen fetalen Abdominalumfang oberhalb der 75. Percentile auf wie Feten von Patientinnen mit alleiniger Diätbehandlung. Ein Abdominalumfang oberhalb der 90. Percentile wurde sogar mehr als doppelt so häufig bei Feten von Schwangeren mit Insu-lintherapie wie bei Feten von Schwangeren mit alleiniger diätetischer Behandlung beobachtet. Lag der fetale Abdominalumfang bei Diagnosestellung oberhalb der 75. Percentile wurde nahezu 1,5-mal häufiger eine Indikation zur Insulintherapie im Verlauf der Schwangerschaft

gestellt als bei Patientinnen mit einem fetalen Abdominalumfang unter 75. Percentile. Ein vergleichbares Verhältnis wurde bei Betrachtung eines fetalen Abdominalumfanges oberhalb der 90. Percentile beobachtet. Auch die Überlebenszeitanalyse zeigte deutlich, dass Frauen mit einem fetalen Abdominalumfang über der 75. Percentile früher und häufiger einer Insulintherapie bedurften als Schwangere mit einem fetalen Abdominalumfang unter dieser Percentile, jedoch wurde auch hier die statistische Signifikanz knapp verfehlt. Bei Durchführung einer binären logistischen Regressionsanalyse stellte sich der fetale Abdominalumfang allerdings nicht als prognostisch relevanter Parameter für den Bedarf einer Insulintherapie während der Gravidität heraus. Internationale Studien, welche den prädiktiven Wert des fetalen Abdominalumfanges auf den Bedarf einer Insulintherapie in der Schwangerschaft untersuchen, sind uns nicht bekannt. Als Prädiktor einer fetalen Makrosomie hat er jedoch international einen großen Stellenwert, wobei ein Abdominalumfang oberhalb der 90. Percentile einen positiven prädiktiven Wert von 78% für eine fetale Makrosomie zur Geburt vorweist (Shepard et al. 1982, Tamura et al. 1986). Schäfer-Graf et al. fanden 2003, dass ein Abdominalumfang auf oder oberhalb der 75. Percentile alle Fälle einer schweren Hyperinsulinämie, definiert als Fruchtwasserinsulinkonzentration  $\geq 16 \mu\text{U/ml}$ , erfasst (Schaefer-Graf et al. 2003a). Diese Kinder scheinen ein hohes Risiko für ein LGA-Wachstum zu haben. Vier randomisierte kontrollierte Studien zeigten, dass verschärfte glykämische Kontrolle (nüchtern  $< 4,4 \text{ mmol/l}$ , 2 Stunden postprandial  $< 5,6$  bzw.  $6,1 \text{ mmol/l}$ ) bei akzeleriertem fetalen Wachstum (Abdominalumfang  $\geq 70.$  bzw.  $75.$  Percentile) die Rate der LGA-Kinder um über zwei Drittel reduzieren kann (Kjos und Schaefer-Graf 2007).

Bei einer binären logistischen Regressionsanalyse der fetalsonographischen Parameter bei Diagnosestellung zeichneten sich in unserer Untersuchung ein fetales Schätzwicht über der 75. Percentile sowie eine fetale Bauchhautdicke von  $4,0 \text{ mm}$  oder mehr als prognostisch relevant aus. Während das Schätzwicht international eher als unsicherer Prädiktor für eine Makrosomie gilt, da es vielen Störfaktoren ausgesetzt ist und gerade bei Kindern von Müttern mit Diabetes großen Schwankungen unterliegt (Langer 2005), sagt dieses in unserer Untersuchung anscheinend besser als der fetale Abdominalumfang den möglichen Bedarf einer Insulintherapie vorher. Es bleibt zu spekulieren, ob möglicherweise der prägravide BMI, welcher am besten mit hohen Raten an LGA-Kindern bei der Geburt korreliert (Schaefer-Graf et al. 2002), auch die Percentile des Schätzwichtes beeinflusst. Aufgrund dessen würde das Schätzwicht über der 75. Percentile zu einem Surrogatparameter werden, welcher auf einen

erhöhten prägraviden maternalen BMI hinweist, der wie weiter oben erläutert mit einem gesteigerten Risiko für eine Insulintherapie während der Gravidität einhergeht.

Internationale Studien, welche die Aussagekraft der Messung der fetalen Bauchhautdicken bewerten, sind bisher noch rar. Bethune und Bell wiesen 2003 nach, dass eine fetale Bauchhautdicke  $\geq 5,0$  mm im Mittel in der 31. SSW (28. - 34. SSW) der beste Prädiktor für eine fetale Makrosomie bei der Geburt sei. In dieser Studie wurden der Abdominalumfang, die Bauchhautdicke und die Dicke des interventrikulären Septums der Feten in der 28. - 34. SSW auf ihren prädiktiven Wert zur Vorhersage einer Makrosomie bei der Geburt evaluiert (Bethune und Bell 2003). Higgins et al. untersuchten 2008, welche Bauchhautdicken in den verschiedenen Schwangerschaftswochen prädiktiv für eine Makrosomie sind. Dabei zeigte sich in der 30. SSW eine Bauchhautdicke von 3,5 mm, in der 33. SSW von 4,5 mm und in der 36. SSW von 5,5 mm als prädiktiv für eine Makrosomie (Higgins et al. 2008). Die von uns in der Regressionsanalyse gefundene Bauchhautdicke von 4,0 mm in der 27. - 28. SSW, welche sich als prädiktiv für eine Insulintherapie darstellte, ordnet sich hier gut in die internationalen Ergebnisse ein. Bei Durchführung einer Überlebenszeitanalyse ließ sich außerdem für eine fetale Bauchhautdicke von  $\geq 3,0$  mm in der 25. - 28. SSW zeigen, dass Schwangere mit Werten oberhalb dieses Grenzwertes häufiger und früher auf Insulin eingestellt wurden, als Schwangere mit einer fetalen Bauchhautdicke unter 3,0 mm, wobei eine statistische Signifikanz knapp verfehlt wurde. Bei Betrachtung des Grenzwertes von Higgins et al. in der 30. SSW von 3,5 mm (Higgins et al. 2008) ordnet sich unser Ergebnis gut ein. An dieser Stelle sind sicher weitere und größere Studien notwendig, welche den genauen Cutt-Off-Wert der Bauchhautdicke, welche eine Makrosomie sicher vorhersagt, weiter evaluieren. Die potentiellen Möglichkeiten zur Verbesserung der Sensitivität der Vorhersage einer Makrosomie bei Schwangeren mit Diabetes mellitus ließ die Untersuchung von Higgins et al. erahnen, welche eine Sensitivitätsverbesserung der Vorhersage eines Geburtsgewichtes oberhalb der 90. Perzentile um 18%, von 70% bei alleiniger Nutzung des Abdominalumfanges auf 88% bei Nutzung des Abdominalumfanges und der Bauchhautdicke, nachwiesen (Higgins et al. 2008).

### **Vergleich maternalen und fetaler Parameter bei der Entscheidung für eine Insulintherapie**

Während sich die Mittelwerte der maternalen Blutglukose (nüchtern, postprandial, Tagesmittelwert) in der 29. - 30. SSW, welche dem Zeitpunkt der Indikationsstellung für eine Insulintherapie entspricht, signifikant zwischen Patientinnen mit und ohne Insulintherapie unterschieden, waren bei der fetalsonographischen Biometrie in der 29. - 30. SSW keine statistisch signifikanten Differenzen nachweisbar, wobei jedoch der Anteil von Feten mit einem Abdominalumfang oberhalb der 75. Percentile respektive oberhalb der 90. Percentile bei Patientinnen mit Indikationsstellung für eine Insulintherapie jeweils 2,5-fach höher war als bei Patientinnen, welche mit alleiniger diätetischer Behandlung eine gute glykämische Kontrolle erreichten.

Betrachtet man die Risikofaktoren zum Zeitpunkt der Indikationsstellung für eine Insulintherapie in der 28. SSW, so zeigte sich auch hier, dass erhöhte maternale Blutglukoseparameter den wichtigsten Faktor für eine Insulintherapie in unserer Studie darstellten. 84 % der Schwangeren wiesen bei Indikationsstellung für eine Insulintherapie erhöhte Blutglukosemittelwerte auf, während sich nur bei knapp 50% fetale Auffälligkeiten fanden.

Unsere Untersuchung zeigte ganz klar die große Bedeutung des kombinierten Vorgehens bei der Therapieplanung bei GDM, welche sowohl maternale als auch fetale Faktoren in Betracht zieht.

Bei alleiniger Beurteilung der glykämischen Stoffwechsellage als Grundlage für eine Therapieentscheidung wäre bei 14% der Schwangeren keine Indikationsstellung für eine Insulintherapie erfolgt, wobei deren Feten jedoch ein hohes Risiko für eine Hyperinsulinämie in der Sonographie zeigten. Welche Gefahren eine alleinige Betrachtung des maternalen Kompartimentes in sich bergen kann, wiesen Weiss et al. 2001 nach (Weiss et al. 2001), indem sie zeigten, dass eine fetale Hyperinsulinämie die maternale glykämische Kontrolle scheinbar verbessern kann. Bei einem fetalen Hyperinsulinismus waren die Blutglukosekonzentrationen während eines 75g-oGTTs in der 31. SSW im Vergleich zur 25. SSW gesunken, statt wie erwartet und bei normalen Fruchtwasserinsulinspiegeln auch erfolgt, anzusteigen. Die Fruchtwasserinsulinspiegel korrelierten dabei negativ mit den Differenzen der Blutglukosewerte in den zwei aufeinanderfolgenden Glukosebelastungstests. Als Ursache der untypischen Verbesserung der maternalen glykämischen Kontrolle im Verlauf des dritten Trimenons wird ein verstärkter Abfluss der Glukose in das fetale Kompartiment angenommen. Die fetale Hyperinsulinämie und der dadurch vergrößerte materno-fetale Glukosegradient führen zu einem

verstärkten transplazentaren Glukosetransport, wodurch der Fetus die maternale Blutglukosekonzentration künstlich senkt und so eine Normoglykämie vortäuscht, während längst die große Gefahr des GDM für den Feten - eine Hyperinsulinämie - eingetreten ist. Bei alleiniger Betrachtung des maternalen Glukosestoffwechsels bleibt die fetale Hyperinsulinämie mit all ihren Folgen (Weiss et al. 1999) jedoch unentdeckt und unbehandelt.

Andererseits wurde bei 36% unserer Patientinnen mit Blutglukosemittelwerten, welche die Grenzwerte der strengen Normoglykämie überschritten, auf eine Insulintherapie verzichtet, da das fetale Wachstum keinen Hinweis auf eine Hyperinsulinämie zeigte. Zu welchen Konsequenzen eine zu strenge Blutglukoseeinstellung bei diesen Patientinnen und deren Kindern führen kann, zeigten Langer et al. bereits vor 20 Jahren (Langer et al. 1989). Lag die mittlere Blutglukose der Mütter unter 4,8 mmol/l, waren die Kinder 2,6-fach häufiger SGA als Kinder von Müttern mit einer mittleren Blutglukose über 4,8 mmol/l. Bonomo et al. wiesen 2004 eine um ein Drittel reduzierte Prävalenz von SGA-Kindern nach, wenn bei einem fetalen Abdominalumfang unterhalb der 75. Percentile gelockerte glykämische Zielwerte (nüchtern < 5,6 mmol/l, 2 Stunden postprandial < 7,8 mmol/l) verwendet wurden, im Vergleich zur konventionellen Therapie mit strikter glykämischer Kontrolle (nüchtern < 5,0 mmol/l, 2 Stunden postprandial < 6,7 mmol/l) unabhängig von der Fetalsonographie (Bonomo et al. 2004).

Eine Therapieentscheidung auf alleiniger Grundlage der fetalsonographischen Parameter scheint nach unseren Ergebnissen nicht ratsam, da es immer die maternalen Parameter waren, welche einen deutlich größeren Einfluss und eine größere prognostische Bedeutung für eine Insulintherapie bei IGT/GDM während der Schwangerschaft zeigten. Die fetalsonographischen Parameter wiesen zwar oft Unterschiede zwischen Patientinnen mit Notwendigkeit für eine Insulintherapie und Patientinnen mit guter Stoffwechseleinstellung unter alleiniger diätetischer Behandlung auf, diese Differenzen waren jedoch meist nicht statistisch signifikant. Eine Ursache dafür könnte eine größere Störanfälligkeit und Abhängigkeit von der Erfahrung des Untersuchers bei der Sonographie sein. Gerade das Schätzwert ist, vor allem im Falle eines Wachstums oberhalb der 90. Percentile, oft nicht beweiskräftig (Langer 2005, Dupak und Trujillo 2007).

Diese Beobachtungen werden von den Ergebnissen unserer binären logistischen Regressionsanalysen weiter untermauert. Hier waren ebenfalls die maternalen Parameter von größerer prognostischer Bedeutung als die fetalsonographischen Marker. Während allein durch die Betrachtung somatometrischer und glykämischer maternaler Daten 71,5 % der Patientinnen

der richtigen Therapie zugeordnet werden konnten, gelang dies bei Betrachtung der Fetalparameter nur in 62,7 % der Fälle. Eine Hinzunahme der fetalen Marker zu den maternalen Daten verbesserte die Vorhersagewahrscheinlichkeit um 6 %. Als wichtigste Prädiktoren einer Insulintherapie stellten sich das maternale Alter, ein maternales Alter über 30 Jahre, der prägravide BMI, der HbA1c-Wert bei Diagnosestellung sowie ein fetales Schätzwert bei Diagnosestellung oberhalb der 75. Percentile heraus.

Unsere Untersuchung kommt damit zu einem vergleichbaren Ergebnis wie Langer in seiner Bewertung der fetalen Sonographie bei Diabetes (Langer 2005): Bei der Therapie des GDM sollten sowohl die maternale glykämische Lage als auch das fetale Wachstumsverhalten in die Entscheidung bezüglich des Therapieregimes und der glykämischen Zielwerte miteinbezogen werden. Die Frage sollte also nicht sein, ob die eine oder die andere Methode besser verwendet werden sollte, sondern es sollten die großen Möglichkeiten der weiteren Optimierung der Therapie des GDM genutzt werden, welche sich bei der Kombination der Vorteile beider Methoden bieten.

### **Fetales Outcome**

Der Behandlungserfolg des Therapiekonzeptes, welches das maternale und das fetale Kompartiment in die Entscheidung mit einbezieht, zeigte sich bei der Betrachtung des fetalen Outcomes. In unserer Untersuchung waren sowohl die Rate der LGA-Kinder als auch die Rate der SGA-Kinder zwischen Frauen mit IGT/GDM und stoffwechselgesunden Frauen statistisch gleich. Im Jahr 2000 lag die Makrosomierate in einem vergleichbaren Kollektiv mit GDM, in welchem die Therapie allein auf der glykämischen Kontrolle der Schwangeren basierte, bei 17 %, wobei eine Makrosomie als Geburtsgewicht  $\geq 95$ . Percentile definiert wurde (Hunger-Dathe et al. 2000). Der Anteil der Kinder mit einem Geburtsgewicht  $\geq 95$ . Percentile lag in unserem Kollektiv bei Kindern von Frauen mit IGT/GDM bei 9 % und konnte im Vergleich zu den Ergebnissen aus dem Jahr 2000 nahezu halbiert werden.

In einer Subgruppenanalyse der LGA-Kinder von Müttern mit IGT/GDM ohne Insulintherapie konnte keine Korrelation der maternalen Blutglukosekonzentrationen mit dem fetalen Abdominalumfang während der Gravidität gefunden werden, so dass eine andere Genese (z.B. Genetik) der Makrosomie als eine fetale Hyperinsulinämie in Folge der maternale Glukosestoffwechselstörung nahe liegt. Damit wurden in unserer Untersuchung durch Kombination der Betrachtung maternaler und fetaler Parameter alle Schwangeren mit dem Bedarf einer Insulintherapie identifiziert und einer intensivierten Behandlung zugeführt.



Eine binäre logistische Regressionsanalyse zeigte, dass für das Auftreten eines LGA-Kindes vor allem die maternale Größe und der präpartale HbA1c verantwortlich sind. Dieses Modell hatte einen prädiktiven Wert von 93,2 %. Hier zeigt sich der große Einfluss der Genetik auf das Geburtsgewicht einerseits und die Bedeutung einer guten glykämischen Kontrolle und einer adäquaten Therapie während der Gravidität andererseits. Diese Ergebnisse bestätigen das allgemeine Konzept, dass das fetale Wachstum in der ersten Schwangerschaftshälfte hauptsächlich von der Genetik und in der zweiten Schwangerschaftshälfte hauptsächlich von exogenen Faktoren wie dem maternalen Substratangebot, der Ernährung und der Plazenta-funktion, beeinflusst wird (Grassi und Giuliano 2000, Schaefer-Graf et al. 2003b).

Eine frühe Frühgeburt vor der vollendeten 32. SSW trat bei Schwangeren mit IGT/GDM signifikant häufiger als bei stoffwechselgesunden Schwangeren auf, während kein signifikanter Unterschied in der Gesamtprävalenz einer Frühgeburt nachweisbar war. Yogeve und Langer fanden 2007 ebenfalls keinen Unterschied in der Frühgeburtenrate zwischen gesunden Schwangeren und Schwangeren mit GDM, wobei Schwangere mit GDM und einer Frühgeburt eine schlechtere glykämische Kontrolle aufwiesen als Schwangere mit GDM und zeitgerechter Geburt (Yogeve und Langer 2007). Bei genauerer Analyse des Glukosestoffwechsels der Schwangeren mit früher Frühgeburt fand sich lediglich ein um 0,8 mmol/l höherer 2-Stundenwert im oGTT von 9,4 mmol/l bei Schwangeren mit einer Frühgeburt vor der 32. SSW im Vergleich zu Schwangeren mit IGT/GDM. Der HbA1c lag mit 4,6 % sogar im unteren Normbereich. Diese Ergebnisse lassen eine maternale Glukosetoleranzstörung als alleinige Ursache der Frühgeburt fraglich erscheinen.

Kinder von Müttern mit IGT/GDM wiesen mehr als viermal so häufig eine Hypoglykämie auf wie Kinder von stoffwechselgesunden Müttern. Die große Gefahr neonataler Hypoglykämien besteht darin, dass diese nicht entdeckt und damit auch nicht behandelt werden (Hawdon 1999). Eine neue Option für eine frühzeitige Erfassung der Kinder mit erhöhtem Risiko für eine Hypoglykämie stellt die fetale Sonographie dar. In unserer Untersuchung korrelierten der fetale Abdominalumfang und das fetale Schätzwicht vor der Entbindung stark negativ mit den Blutglukosewerten der Neugeborenen in den ersten vier Lebenstagen. Dies impliziert, dass bei Neugeborenen mit hohem Abdominalumfang bzw. Schätzwicht vor der Geburt besonders gut auf eine Hypoglykämie geachtet werden sollte, da diese ein erhöhtes Risiko für eine solche Komplikation aufweisen.

Die deutlich erhöhte Fehlbildungsrate der Kinder von Müttern mit IGT/GDM erklärt sich vor allem dadurch, dass diese Kinder genauer untersucht wurden und so kleinere Fehlbildungen wie ein persistierendes Foramen ovale häufiger diagnostiziert wurden, welches bei Kindern stoffwechselgesunder Mütter häufig unentdeckt blieb. Mehrere Studien zeigten, dass gesteigerte Fehlbildungsraten bei Kindern von Müttern mit GDM nur bei exzessiv hohen Nüchternwerten, welche auch eine Diagnose eines Diabetes außerhalb der Schwangerschaft bedingen, auftreten (Schaefer et al. 1997, Aberg et al. 2001). Solche Werte wurden in unserer Untersuchung nicht beobachtet, so dass ein GDM als Ursache der scheinbar vermehrt aufgetretenen Fehlbildungen unwahrscheinlich ist.

Insgesamt war die perinatale Morbidität der Kinder von Müttern mit IGT/GDM nahezu vergleichbar mit Kindern von stoffwechselgesunden Müttern, wodurch ein kombiniertes Vorgehen unter Einbeziehung des maternalen und des fetalen Kompartimentes bei der Therapieentscheidung bestätigt wird.

## 6 Schlussfolgerungen

Risikofaktoren, welche bisher eine zentrale Rolle bei der Diagnostik des GDM in Deutschland gespielt haben, stellten sich in unserer Untersuchung als ungenügend für die Erkennung der Schwangeren mit einer hyperglykämischen Stoffwechsellaage während der Schwangerschaft dar. Schwangere mit GDM zeigten lediglich in vier von elf untersuchten vermeintlichen Risikoparametern Differenzen zu stoffwechselgesunden Schwangeren. Bei Patientinnen mit IGT erwies sich keiner der genannten Risikofaktoren als prognostisch relevant, so dass diese Patientinnen bei einem risikobasierten Screening unentdeckt bleiben würden.

Der prägravide maternale BMI stellt einen wesentlichen Prädiktor für den Bedarf einer Insulintherapie bei Glukosetoleranzstörung in der Schwangerschaft dar. Er gibt Hinweise auf eine bereits prägravide erhöhte Insulinresistenz, wodurch die Kapazität der Steigerung der Insulinsekretionsleistung schneller ausgeschöpft ist und eine zusätzliche externe Insulingabe notwendig wird.

Der HbA1c-Wert bei Diagnosestellung ist ein wichtiger prognostischer Faktor und der einzige unabhängige prognostisch relevante glykämische Parameter bei Diagnosestellung für eine spätere Insulintherapie. Aufgrund der Reflektion der Blutglukosekonzentration der letzten 8 - 12 Wochen lässt ein erhöhter HbA1c bei Diagnosestellung auf eine bereits länger bestehende Störung des Glukosestoffwechsels und so auf eine möglicherweise schwerer beeinträchtigte Glukoseverwertung in der Schwangerschaft schließen.

Fetalsonographische Messungen bei der Diagnosestellung liefern Hinweise, welche Frauen ein erhöhtes Risiko für einen Insulinbedarf während der Gravidität aufweisen. Jedoch ist die prognostische Bedeutung der Fetalparameter, unter anderem aufgrund der größeren Störanfälligkeit und Untersucherabhängigkeit der Methode, geringer als die Bedeutung der maternalen somatometrischen und glykämischen Parameter.

Die bestmögliche Therapieoptimierung bei Schwangeren mit IGT/GDM gelingt durch eine Therapieentscheidung, welche sowohl auf maternalen als auch auf fetalen Faktoren basiert. Die Fetalsonographie als zusätzliche und nicht als konkurrierende Entscheidungshilfe zum maternalen Glukosestoffwechsel hilft auch Feten zu erkennen, welche erhöhte Insulinspiegel trotz scheinbar normaler maternaler Glukosestoffwechseleinstellung aufweisen und trägt so zu

einer Senkung der LGA-Rate auf das Niveau Stoffwechselgesunder bei, ohne dabei das Auftreten von SGA-Kindern zu erhöhen.

Durch Messung des präpartalen fetalen Abdominalumfanges und des präpartalen fetalen Schätzwichtes können Kinder mit einem erhöhten Risiko einer Hypoglykämie identifiziert werden. Durch besondere Überwachung des Glukosestoffwechsels dieser Kinder können hypoglykämische Episoden frühzeitig entdeckt und die gefürchteten Komplikationen u.a. für die kindliche Hirnentwicklung vermieden werden.

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studienpopulation	23
Abbildung 2: Gewichtsverteilung bei Gesunden vs. bei Schwangeren mit IGT/GDM	37
Abbildung 3: Korrelation des prägraviden BMI mit dem HbA1c bei Diagnosestellung	37
Abbildung 4: aktuelle Gravidität bei Gesunden vs. Schwangeren mit IGT/GDM	39
Abbildung 5: Parität bei Gesunden vs. Schwangeren mit IGT/GDM	40
Abbildung 6: 75 g oGTT und HbA1c-Wert bei Diagnosestellung in Abhängigkeit von der Glukosetoleranzbeurteilung	43
Abbildung 7: Percentilenverteilung des Abdominalumfanges bei Diagnosestellung in Abhängigkeit von der Glukosetoleranz	46
Abbildung 8: Percentilenverteilung des fetalen Schätzwertes bei Diagnosestellung in Abhängigkeit von der Glukosetoleranz	46
Abbildung 9: Prävalenz von Frühgeburt, SGA und LGA in Abhängigkeit von der Glukosetoleranz	49
Abbildung 10: Perinatale Morbidität in Abhängigkeit von der Glukosetoleranz sowie einer Insulintherapie	51
Abbildung 11: Prävalenz der anamnestischen Risikofaktoren in Abhängigkeit von einer Insulintherapie	54
Abbildung 12: Fetalparameter bei Diagnosestellung als möglicher Indikator für eine Insulintherapie in der Gravidität	58
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für eine Insulintherapie in Abhängigkeit vom Vorhandensein eines Übergewichtes anhand des prägraviden BMI ( $< 25 \text{ kg/m}^2$ vs. $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ )	62
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für eine Insulintherapie in Abhängigkeit vom HbA1c bei Diagnosestellung	63
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für eine Insulintherapie bei Patientinnen mit fetalen Abdominalumfang $\leq$ vs. $> 75$ . Percentile bei Diagnosestellung	63
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für eine Insulintherapie bei Patientinnen mit fetalen Abdominalumfang $\leq$ vs. $> 75$ . Percentile in der 29. – 32. SSW	64
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für eine Insulintherapie bei Patientinnen mit fetaler Bauchhautdicke $<$ vs. $\geq 3 \text{ mm}$ in der 25. - 28. SSW	64

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Grenzwerte für die Diagnose eines Gestationsdiabetes nach Empfehlungen der DDG (Deutsche Diabetes Gesellschaft 2001)	15
Tabelle 2:	Somatometrische Daten der Mutter	36
Tabelle 3:	Anamnestiche Risikofaktoren	38
Tabelle 4:	Sozialstatus	41
Tabelle 5:	Maternale Stoffwechseldaten bei Diagnosestellung	42
Tabelle 6:	Maternale Morbidität	45
Tabelle 7:	Fetalsonographische Parameter bei Diagnosestellung	47
Tabelle 8:	Somatometrische Daten der Kinder in Abhängigkeit vom maternalen Blutglukosestoffwechsel und einer Insulintherapie	48
Tabelle 9:	Perinatale Morbidität in Abhängigkeit vom maternalen Glukosestoffwechsel und einer Insulintherapie	50
Tabelle 10:	Insulintherapie bei GDM und IGT	53
Tabelle 11:	Maternale Somatometrie bei Schwangeren mit bzw. ohne Insulintherapie	54
Tabelle 12:	Insulintherapie und Blutglukosestoffwechsel bei Diagnosestellung	55
Tabelle 13:	Maternaler Glukosestoffwechsel bei Indikationsstellung für eine Insulintherapie in der 29. – 30. SSW	56
Tabelle 14:	Fetalparameter in Abhängigkeit von einer Insulintherapie	57
Tabelle 15:	maternale und fetale Risikoparameter bei Indikationsstellung für eine Insulintherapie in der $28,4 \pm 5,3$ SSW im Vergleich zwischen Patientinnen mit und Patientinnen ohne Insulintherapie	60
Tabelle 16:	Korrelationsanalyse nach Pearson – somatometrische Daten sowie Glukosestoffwechsel der Mutter mit kindlichen somatometrischen Messungen	61
Tabelle 17:	Korrelationsanalyse nach Pearson - fetale Ultraschallparameter mit neonataler Stoffwechsellaage bei IGT/GDM	62

## Literaturverzeichnis

- Aberg A, Westbom L, Källén B. 2001. Congenital malformations among infants whose mothers had gestational diabetes or preexisting diabetes. *Early Hum Dev*, 61 (2):85-95.
- American Diabetes Association 2001. American Diabetes Association Clinical Practice Recommendations 2001. *Diabetes Care*, 24 Suppl 1:S1-133.
- Apgar V. 1953. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg*, 32 (4):260-267.
- Athukorala C, Crowther C, Willson K. 2007. Women with gestational diabetes mellitus in the ACHOIS trial: risk factors for shoulder dystocia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 47 (1):37-41.
- Barmer Ersatzkasse 2008. Vertrag zur Förderung der frühzeitigen Diagnostik des Gestationsdiabetes
- Bethune M, Bell R. 2003. Evaluation of the measurement of the fetal fat layer, interventricular septum and abdominal circumference percentile in the prediction of macrosomia in pregnancies affected by gestational diabetes. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 22 (6):586-590.
- Blackwell S, Hassan S, Wolfe H, Michaelson J, Berry S, Sorokin Y. 2000. Why are cesarean delivery rates so high in diabetic pregnancies? *J Perinat Med*, 28 (4):316-320.
- Bonomo M, Cetin I, Pisoni MP, Faden D, Mion E, Taricco E, Nobile de Santis M, Radaelli T, Motta G, Costa M, Solerte L, Morabito A. 2004. Flexible treatment of gestational diabetes modulated on ultrasound evaluation of intrauterine growth: a controlled randomized clinical trial. *Diabetes Metab*, 30 (3):237-244.
- Buchanan T. 2001. Pancreatic B-cell defects in gestational diabetes: implications for the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 86 (3):989-993.
- Buchanan T, Xiang A, Kjos S, Watanabe R. 2007. What is gestational diabetes? *Diabetes Care*, 30 Suppl 2:S105-111.

- Buchanan TA, Kjos SL, Montoro MN, Wu PY, Madrilejo NG, Gonzalez M, Nunez V, Pantoja PM, Xiang A. 1994. Use of fetal ultrasound to select metabolic therapy for pregnancies complicated by mild gestational diabetes. *Diabetes Care*, 17 (4):275-283.
- Buhling K, Stein U, Dudenhausen J. 1998. Evaluation of the 50g-glucose challenge test in 1416 pregnancies. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 58 (2):100-109.
- Bühling K, Dudenhausen J. 2003. [Recognition of gestational diabetes]. *Zentralbl Gynakol*, 125 (3-4):123-128.
- Buhling KJ, Sidor J, Kemper I, Dudenhausen JW. 2003. [Gestational diabetes mellitus: screening, oral glucose tolerance test and blood sugar daily profile]. *Dtsch Med Wochenschr*, 128 (25-26):1408-1411.
- Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung GGmbH 2003. BQS Bundesauswertung Geburtshilfe 2002
- Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung GGmbH 2004. BQS Bundesauswertung Geburtshilfe 2003
- Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung GGmbH 2006. BQS Bundesauswertung Geburtshilfe 2005
- Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung GGmbH 2008. BQS Bundesauswertung Geburtshilfe 2007
- Carpenter M, Coustan D. 1982. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*, 144 (7):768-773.
- Catalano P, Thomas A, Huston-Presley L, Amini S. 2003a. Increased fetal adiposity: a very sensitive marker of abnormal in utero development. *Am J Obstet Gynecol*, 189 (6):1698-1704.
- Catalano PM, Kirwan JP, Haugel-de Mouzon S, King J. 2003b. Gestational diabetes and insulin resistance: role in short- and long-term implications for mother and fetus. *J Nutr*, 133 (5 Suppl 2):1674S-1683S.
- Chu S, Callaghan W, Kim S, Schmid C, Lau J, England L, Dietz P. 2007. Maternal obesity and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 30 (8):2070-2076.



- Clausen T, Mathiesen E, Hansen T, Pedersen O, Jensen D, Lauenborg J, Damm P. 2008. High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes: the role of intrauterine hyperglycemia. *Diabetes Care*, 31 (2):340-346.
- Costa A, Carmona F, Martinez-Roman S, Quintó L, Levy I, Conget I. 2000. Post-partum reclassification of glucose tolerance in women previously diagnosed with gestational diabetes mellitus. *Diabet Med*, 17 (8):595-598.
- Crombach G, Hammerschmidt C, Schmitz-Röckerath B, Herrmann F, Siebolds M, Mies R, Bolte A. 1996. Relationship between amniotic fluid insulin and maternal blood glucose concentrations in patients with carbohydrate intolerance during pregnancy. *J Perinat Med*, 24 (1):77-84.
- Crowther C, Hiller J, Moss J, McPhee A, Jeffries W, Robinson J. 2005. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med*, 352 (24):2477-2486.
- Cypryk K, Szymczak W, Czupryniak L, Sobczak M, Lewiński A. 2008 Gestational diabetes mellitus - an analysis of risk factors. *Endokrynol Pol*, 59 (5):393-397.
- Dabelea D. 2007. The predisposition to obesity and diabetes in offspring of diabetic mothers. *Diabetes Care*, 30 Suppl 2:S169-174.
- Dabelea D, Snell-Bergeon J, Hartsfield C, Bischoff K, Hamman R, McDuffie R. 2005. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) over time and by birth cohort: Kaiser Permanente of Colorado GDM Screening Program. *Diabetes Care*, 28 (3):579-584.
- Dabelea D, Mayer-Davis E, Lamichhane A, D'Agostino RJ, Liese A, Vehik K, Narayan K, Zeitler P, Hamman R. 2008. Association of intrauterine exposure to maternal diabetes and obesity with type 2 diabetes in youth: the SEARCH Case-Control Study. *Diabetes Care*, 31 (7):1422-1426.
- Damm P. 1998. Pathogenesis of gestational diabetes and long-term risks for maternal health. *Gynakologe*, 31 (2):144-153.

- Damm P. 2009. Future risk of diabetes in mother and child after gestational diabetes mellitus. *Int J Gynaecol Obstet*, 104 Suppl 1:S25-26.
- Davey R, Hamblin P. 2001. Selective versus universal screening for gestational diabetes mellitus: an evaluation of predictive risk factors. *Med J Aust*, 174 (3):118-121.
- DeFronzo R. 1992. Pathogenesis of type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus: a balanced overview. *Diabetologia*, 35 (4):389-397.
- Deutsche Diabetes Gesellschaft AdD. 2001. Empfehlung zur Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes
- Di Cianni G, Volpe L, Lencioni C, Miccoli R, Cuccuru I, Ghio A, Chatzianagnostou K, Bottone P, Teti G, Del Prato S, Benzi L. 2003. Prevalence and risk factors for gestational diabetes assessed by universal screening. *Diabetes Res Clin Pract*, 62 (2):131-137.
- Dooley S, Metzger B, Cho N, Liu K. 1991. The influence of demographic and phenotypic heterogeneity on the prevalence of gestational diabetes mellitus. *Int J Gynaecol Obstet*, 35 (1):13-18.
- Dozio N, Beretta A, Belloni C, Castiglioni M, Rosa S, Bosi E, Bonifacio E. 1997. Low prevalence of Islet autoantibodies in patients with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 20 (1):81-83.
- Dupak J, Trujillo A. 2007. Ultrasound surveillance in Pregnancy complicated by Diabetes. *Diabetes Spectrum*, 20 (2):89-93.
- Feig D, Zinman B, Wang X, Hux J. 2008. Risk of development of diabetes mellitus after diagnosis of gestational diabetes. *CMAJ*, 179 (3):229-234.
- Ferrara A. 2007. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus: a public health perspective. *Diabetes Care*, 30 Suppl 2:S141-146.
- Ferrara A, Hedderson M, Quesenberry C, Selby J. 2002. Prevalence of gestational diabetes mellitus detected by the national diabetes data group or the carpenter and coustan plasma glucose thresholds. *Diabetes Care*, 25 (9):1625-1630.

- Festa A, Schwarzmaier A, Bechter B, Grunberger W, Schernthaner G. 2001. A diagnostic strategy for gestational diabetes mellitus: Clinical and metabolic results. *Geburtshilfe und Frauenheilkund*, 61 (2):79-84.
- Freinkel N. 1980. Banting Lecture 1980. Of pregnancy and progeny. *Diabetes*, 29 (12):1023-1035.
- Fritsche A, Stumvoll M, Haring H. 2003. Insulin secretion and aging. Implications for insulin therapy in the geriatric patient with diabetes mellitus. *Medizinische Klinik*, 98 (5):287-291.
- Gaither K, Quraishi AN, Illsley NP. 1999. Diabetes alters the expression and activity of the human placental GLUT1 glucose transporter. *J Clin Endocrinol Metab*, 84 (2):695-701.
- Garvey W, Maianu L, Zhu J, Hancock J, Golichowski A. 1993. Multiple defects in the adipocyte glucose transport system cause cellular insulin resistance in gestational diabetes. Heterogeneity in the number and a novel abnormality in subcellular localization of GLUT4 glucose transporters. *Diabetes*, 42 (12):1773-1785.
- Getahun D, Nath C, Ananth C, Chavez M, Smulian J. 2008. Gestational diabetes in the United States: temporal trends 1989 through 2004. *Am J Obstet Gynecol*, 198 (5):525.e521-525.
- González-Quintero V, Istwan N, Rhea D, Tudela C, Flick A, de la Torre L, Stanziano G. 2008. Antenatal factors predicting subsequent need for insulin treatment in women with gestational diabetes. *J Womens Health (Larchmt)*, 17 (7):1183-1187.
- González-Quintero V, Istwan N, Rhea D, Rodriguez L, Cotter A, Carter J, Mueller A, Stanziano G. 2007. The impact of glycemic control on neonatal outcome in singleton pregnancies complicated by gestational diabetes. *Diabetes Care*, 30 (3):467-470.
- Grassi A, Giuliano M. 2000. The neonate with macrosomia. *Clin Obstet Gynecol*, 43 (2):340-348.
- Gribble R, Meier P, Berg R. 1995. The value of urine screening for glucose at each prenatal visit. *Obstet Gynecol*, 86 (3):405-410.

- Griffin M, Coffey M, Johnson H, Scanlon P, Foley M, Stronge J, O'Meara N, Firth R. 2000. Universal vs. risk factor-based screening for gestational diabetes mellitus: detection rates, gestation at diagnosis and outcome. *Diabet Med*, 17 (1):26-32.
- Günter H, Tzialidou I, Scharf A, Wenzlaff P, Maul H, Hillemanns P. 2006. [Intrauterine fetal death in pregnancies of women with preconceptional and gestational diabetes mellitus and of women without glucose tolerance disorders. Results of the perinatal registry of Lower Saxony, Germany]. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 210 (6):193-199.
- Hawdon J. 1999. Hypoglycaemia and the neonatal brain. *Eur J Pediatr*, 158 Suppl 1:S9-S12.
- Hawthorne G, Snodgrass A, Tunbridge M. 1994. Outcome of diabetic pregnancy and glucose intolerance in pregnancy: an audit of fetal loss in Newcastle General Hospital 1977-1990. *Diabetes Res Clin Pract*, 25 (3):183-190.
- Higgins M, Russell N, Mulcahy C, Coffey M, Foley M, McAuliffe F. 2008. Fetal anterior abdominal wall thickness in diabetic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 140 (1):43-47.
- Hooper D. 1996. Detecting GD and preeclampsia. Effectiveness of routine urine screening for glucose and protein. *J Reprod Med*, 41 (12):885-888.
- Hu F, Manson J, Stampfer M, Colditz G, Liu S, Solomon C, Willett W. 2001. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med*, 345 (11):790-797.
- Hunger-Dathe W, Mosebach N, Samann A, Wolf G, Müller UA. 2006. Prevalence of impaired glucose tolerance 6 years after gestational diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 114 (1):11-17.
- Hunger-Dathe W, Müller U, Möller U, Günther M, Frenzel J, Lindloh C. 2000. Qualitätssicherung bei der Behandlung des Gestationsdiabetes in der Routinebetreuung: Kindliche Morbidität und Stoffwechseleinstellung während der Schwangerschaft von 155 Frauen. *Diabetes und Stoffwechsel*, 9:139-148.
- Hunger-Dathe W, Mosebach N, Samann A, Schulz J, Müller UA, Wolf G. 2005. Prevalence of impaired glucose tolerance and adiposity in children aged six years of mothers with gestational diabetes. *Geburtshilfe Und Frauenheilkunde*, 65 (10):942-949.

- Hunt K, Schuller K. 2007. The increasing prevalence of diabetes in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 34 (2):173-199, vii.
- Järvelä I, Juutinen J, Koskela P, Hartikainen A, Kulmala P, Knip M, Tapanainen J. 2006. Gestational diabetes identifies women at risk for permanent type 1 and type 2 diabetes in fertile age: predictive role of autoantibodies. *Diabetes Care*, 29 (3):607-612.
- Jiménez-Moleón J, Bueno-Cavanillas A, Luna-del-Castillo JD, García-Martín M, Lardelli-Claret P, Gálvez-Vargas R. 2002. Impact of different levels of carbohydrate intolerance on neonatal outcomes classically associated with gestational diabetes mellitus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 102 (1):36-41.
- Kainer F, Weiss P, Hüttner U, Haas J, Reles M. 1997. Levels of amniotic fluid insulin and profiles of maternal blood glucose in pregnant women with diabetes type-I. *Early Hum Dev*, 49 (2):97-105.
- Kehl R, Krew M, Thomas A, Catalano P. 1996. Fetal growth and body composition in infants of women with diabetes mellitus during pregnancy. *J Matern Fetal Med*, 5 (5):273-280.
- Kim C, Berger DK, Chamany S. 2007. Recurrence of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Care*, 30 (5):1314-1319.
- Kjos S. 2000. Postpartum care of the woman with diabetes. *Clin Obstet Gynecol*, 43 (1):75-86.
- Kjos SL, Schaefer-Graf UM. 2007. Modified therapy for gestational diabetes using high-risk and low-risk fetal abdominal circumference growth to select strict versus relaxed maternal glycemic targets. *Diabetes Care*, 30 Suppl 2:S200-205.
- Kjos SL, Schaefer-Graf U, Sardesi S, Peters RK, Buley A, Xiang AH, Bryne JD, Sutherland C, Montoro MN, Buchanan TA. 2001. A randomized controlled trial using glycemic plus fetal ultrasound parameters versus glycemic parameters to determine insulin therapy in gestational diabetes with fasting hyperglycemia. *Diabetes Care*, 24 (11):1904-1910.

- Kleinwechter H, Schafer-Graf U. 2008. Diabetes Mellitus and Pregnancy. Type-1 and Type-2 Diabetes, Gestation Diabetes. *DIABETOLOGIE UND STOFFWECHSEL*, 3 (5):R69-R88.
- Knopp R, Magee M, Raisys V, Benedetti T. 1991. Metabolic effects of hypocaloric diets in management of gestational diabetes. *Diabetes*, 40 Suppl 2:165-171.
- Kwak S, Kim H, Choi S, Lim S, Cho Y, Park K, Jang H, Kim M, Cho N, Metzger B. 2008. Subsequent pregnancy after gestational diabetes mellitus: frequency and risk factors for recurrence in Korean women. *Diabetes Care*, 31 (9):1867-1871.
- Kwik M, Seeho SK, Smith C, McElduff A, Morris JM. 2007. Outcomes of pregnancies affected by impaired glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract*, 77 (2):263-268.
- Lain KY, Catalano PM. 2007. Metabolic changes in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*, 50 (4):938-948.
- Langer O. 2000. Fetal macrosomia: etiologic factors. *Clin Obstet Gynecol*, 43 (2):283-297.
- Langer O. 2005. Ultrasound biometry evolves in the management of diabetes in pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 26 (6):585-595.
- Langer O, Mazze R. 1988. The relationship between large-for-gestational-age infants and glycemic control in women with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*, 159 (6):1478-1483.
- Langer O, Conway D, Berkus M, Xenakis E, Gonzales O. 2000. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 343 (16):1134-1138.
- Langer O, Levy J, Brustman L, Anyaegbunam A, Merkatz R, Divon M. 1989. Glycemic control in gestational diabetes mellitus--how tight is tight enough: small for gestational age versus large for gestational age? *Am J Obstet Gynecol*, 161 (3):646-653.
- Langer O, Rodriguez D, Xenakis E, McFarland M, Berkus M, Arrendondo F. 1994. Intensified versus conventional management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*, 170 (4):1036-1046; discussion 1046-1037.

- Lao T, Ho L, Chan B, Leung W. 2006. Maternal age and prevalence of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 29 (4):948-949.
- Lee A, Hiscock R, Wein P, Walker S, Permezel M. 2007. Gestational diabetes mellitus: clinical predictors and long-term risk of developing type 2 diabetes: a retrospective cohort study using survival analysis. *Diabetes Care*, 30 (4):878-883.
- Lehmann R, Brändle M. 2001. Diagnostik und Management des Gestationsdiabetes. *Schweiz Med Forum*, 20:526-531.
- MacNeill S, Dodds L, Hamilton D, Armson B, VandenHof M. 2001. Rates and risk factors for recurrence of gestational diabetes. *Diabetes Care*, 24 (4):659-662.
- Major C, deVeciana M, Weeks J, Morgan M. 1998a. Recurrence of gestational diabetes: who is at risk? *Am J Obstet Gynecol*, 179 (4):1038-1042.
- Major C, Henry M, De Veciana M, Morgan M. 1998b. The effects of carbohydrate restriction in patients with diet-controlled gestational diabetes. *Obstet Gynecol*, 91 (4):600-604.
- McFarland M, Langer O, Conway D, Berkus M. 1999. Dietary therapy for gestational diabetes: how long is long enough? *Obstet Gynecol*, 93 (6):978-982.
- Metzger BE, Coustan DR. 1998. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. *Diabetes Care*, 21 Suppl 2:B161-167.
- Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, Hod M, Kitzmiller JL, Kjos SL, Oats JN, Pettitt DJ, Sacks DA, Zoupas C. 2007. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 30 Suppl 2:S251-260.
- Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, Hadden DR, McCance DR, Hod M, McIntyre HD, Oats JJ, Persson B, Rogers MS, Sacks DA. 2008. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*, 358 (19):1991-2002.
- Naylor C, Sermer M, Chen E, Farine D. 1997. Selective screening for gestational diabetes mellitus. Toronto Trihospital Gestational Diabetes Project Investigators. *N Engl J Med*, 337 (22):1591-1596.

- Nilsson C, Ursing D, Törn C, Aberg A, Landin-Olsson M. 2007. Presence of GAD antibodies during gestational diabetes mellitus predicts type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 30 (8):1968-1971.
- Nohira T, Kim S, Nakai H, Okabe K, Yoneyama K. 2006. Recurrence of gestational diabetes mellitus: rates and risk factors from initial GDM and one abnormal GTT value. *Diabetes Res Clin Pract*, 71 (1):75-81.
- O'Sullivan J, Mahan C. 1964. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes*, 13 (3):278-285.
- Ogata E, Sabbagha R, Metzger B, Phelps R, Depp R, Freinkel N. 1980. Serial ultrasonography to assess evolving fetal macrosomia. Studies in 23 pregnant diabetic women. *JAMA*, 243 (23):2405-2408.
- Pallardo F, Herranz L, Garcia-Ingelmo T, Grande C, Martin-Vaquero P, Jañez M, Gonzalez A. 1999. Early postpartum metabolic assessment in women with prior gestational diabetes. *Diabetes Care*, 22 (7):1053-1058.
- Pedersen J. 1954. Weight and length at birth of infants of diabetic mothers. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 16 (4):330-342.
- Pendergrass M, Fazoni E, De Fronzo R. 1995. Non-insulin-dependent diabetes mellitus and gestational diabetes mellitus: same disease, another name? *Diabetes Review*, 3:566-583.
- Persson B, Heding L, Lunell N, Pschera H, Stangenberg M, Wager J. 1982. Fetal beta cell function in diabetic pregnancy. Amniotic fluid concentrations of proinsulin, insulin, and C-peptide during the last trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 144 (4):455-459.
- Petersen J, Dyrberg T, Damm P, Kühl C, Mølsted-Pedersen L, Buschard K. 1996. GAD65 autoantibodies in women with gestational or insulin dependent diabetes mellitus diagnosed during pregnancy. *Diabetologia*, 39 (11):1329-1333.
- Plagemann A. 2004. 'Fetal programming' and 'functional teratogenesis': on epigenetic mechanisms and prevention of perinatally acquired lasting health risks. *J Perinat Med*, 32 (4):297-305.



- Plagemann A, Harder T, Kohlhoff R, Rohde W, Dörner G. 1997. Glucose tolerance and insulin secretion in children of mothers with pregestational IDDM or gestational diabetes. *Diabetologia*, 40 (9):1094-1100.
- Rowan J, Hague W, Gao W, Battin M, Moore M. 2008. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med*, 358 (19):2003-2015.
- Sacks DA. 2007. Etiology, detection, and management of fetal macrosomia in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *Clin Obstet Gynecol*, 50 (4):980-989.
- Salzberger M, Liban E. 1975. Diabetes and antenatal fetal death. *Isr J Med Sci*, 11 (6):623-628.
- Schaefer-Graf U, Kjos S, Bühling K, Henrich W, Brauer M, Heinze T, Dudenhausen J, Vetter K. 2003a. Amniotic fluid insulin levels and fetal abdominal circumference at time of amniocentesis in pregnancies with diabetes. *Diabet Med*, 20 (5):349-354.
- Schaefer-Graf UM, Heuer R, Kilavuz O, Pandura A, Henrich W, Vetter K. 2002. Maternal obesity not maternal glucose values correlates best with high rates of fetal macrosomia in pregnancies complicated by gestational diabetes. *J Perinat Med*, 30 (4):313-321.
- Schaefer-Graf UM, Kjos SL, Kilavuz O, Plagemann A, Brauer M, Dudenhausen JW, Vetter K. 2003b. Determinants of fetal growth at different periods of pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus or impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*, 26 (1):193-198.
- Schaefer-Graf UM, Kjos SL, Fauzan OH, Buhling KJ, Siebert G, Buhrer C, Ladendorf B, Dudenhausen JW, Vetter K. 2004. A randomized trial evaluating a predominantly fetal growth-based strategy to guide management of gestational diabetes in Caucasian women. *Diabetes Care*, 27 (2):297-302.
- Schaefer U, Songster G, Xiang A, Berkowitz K, Buchanan T, Kjos S. 1997. Congenital malformations in offspring of women with hyperglycemia first detected during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 177 (5):1165-1171.
- Schaefer-Graf U, Dupak J, Vogel M, Dudenhausen J, Kjos S, Buchanan T, Vetter K. 1998. Hyperinsulinism, neonatal obesity and placental immaturity in infants born to women

- with one abnormal glucose tolerance test value. JOURNAL OF PERINATAL MEDICINE, 26 (1):27-36.
- Schäfer-Graf U. 2008. [Gestational diabetes: insulin therapy in case of normal glycemia?]. Dtsch Med Wochenschr, 133 (6):264.
- Schwartz R, Gruppuso P, Petzold K, Brambilla D, Hiilesmaa V, Teramo K. 1994. Hyperinsulinemia and macrosomia in the fetus of the diabetic mother. Diabetes Care, 17 (7):640-648.
- Seghieri G, De Bellis A, Anichini R, Alviggi L, Franconi F, Breschi M. 2005. Does parity increase insulin resistance during pregnancy? Diabet Med, 22 (11):1574-1580.
- Semmler K, Semmler S, Steindel E, Lambeck M, Minkwitz H. 1990. [Early detection of diabetes in pregnancy--a factor for reducing perinatal mortality and morbidity]. Zentralbl Gynakol, 112 (11):697-705.
- Shand A, Bell J, McElduff A, Morris J, Roberts C. 2008. Outcomes of pregnancies in women with pre-gestational diabetes mellitus and gestational diabetes mellitus; a population-based study in New South Wales, Australia, 1998-2002. Diabet Med, 25 (6):708-715.
- Shepard M, Richards V, Berkowitz R, Warsof S, Hobbins J. 1982. An evaluation of two equations for predicting fetal weight by ultrasound. Am J Obstet Gynecol, 142 (1):47-54.
- Silverman B, Landsberg L, Metzger B. 1993. Fetal hyperinsulinism in offspring of diabetic mothers. Association with the subsequent development of childhood obesity. Ann N Y Acad Sci, 699:36-45.
- Silverman B, Metzger B, Cho N, Loeb C. 1995. Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mothers. Relationship to fetal hyperinsulinism. Diabetes Care, 18 (5):611-617.
- Silverman B, Rizzo T, Cho N, Metzger B. 1998. Long-term effects of the intrauterine environment. The Northwestern University Diabetes in Pregnancy Center. Diabetes Care, 21 Suppl 2:B142-149.

- Simmons D, Breier B. 2002. Fetal overnutrition in polynesian pregnancies and in gestational diabetes may lead to dysregulation of the adipoinular axis in offspring. *Diabetes Care*, 25 (9):1539-1544.
- Sivan E, Homko CJ, Whittaker PG, Reece EA, Chen X, Boden G. 1998. Free fatty acids and insulin resistance during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*, 83 (7):2338-2342.
- Solomon C, Willett W, Carey V, Rich-Edwards J, Hunter D, Colditz G, Stampfer M, Speizer F, Spiegelman D, Manson J. 1997. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. *JAMA*, 278 (13):1078-1083.
- Stoz F. 1998. Diagnosis and treatment of gestational diabetes - Current status. *Gynäkologe*, 31 (1):7-11.
- Stumvoll M, Fritsche A, Tschritter O, Häring H. 2002. Adipositas und Insulinresistenz. *Medizinische Welt*, 53:135-139.
- Tam W, Ma R, Yang X, Ko G, Tong P, Cockram C, Sahota D, Rogers M, Chan J. 2008. Glucose intolerance and cardiometabolic risk in children exposed to maternal gestational diabetes mellitus in utero. *Pediatrics*, 122 (6):1229-1234.
- Tamas G, Kerenyi Z. 2001. Gestational diabetes: current aspects on pathogenesis and treatment. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 109 Suppl 2:S400-411.
- Tamura R, Sabbagha R, Depp R, Dooley S, Socol M. 1986. Diabetic macrosomia: accuracy of third trimester ultrasound. *Obstet Gynecol*, 67 (6):828-832.
- Tan Y, Liauw P, Yeo G. 1995. Using glucose tolerance test results to predict insulin requirement in women with gestational diabetes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 35 (3):262-266.
- Vambergue A, Nuttens M, Verier-Mine O, Dognin C, Cappoen J, Fontaine P. 2000. Is mild gestational hyperglycaemia associated with maternal and neonatal complications? The Diagest Study. *Diabet Med*, 17 (3):203-208.
- Voigt M, Schneider K, Jährig K. 1996. [Analysis of a 1992 birth sample in Germany. 1: New percentile values of the body weight of newborn infants]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 56 (10):550-558.

- Watson W. 1990. Screening for glycosuria during pregnancy. *South Med J*, 83 (2):156-158.
- Weijers R, Bekedam D, Smulders Y. 2002. Determinants of mild gestational hyperglycemia and gestational diabetes mellitus in a large dutch multiethnic cohort. *Diabetes Care*, 25 (1):72-77.
- Weiss P. 1992. Gestational Diabetes. *Medizinische Welt*, 43 (8):682-689.
- Weiss P, Hofmann H. 1990. Monitoring pregnancy in diabetes: amniotic fluid. *Diabetes, nutrition & metabolism*, 3:31-35.
- Weiss P, Kainer F, Haas J. 1998. Cord blood insulin to assess the quality of treatment in diabetic pregnancies. *Early Hum Dev*, 51 (3):187-195.
- Weiss P, Walcher W, Scholz H. 1999. Neglected gestational diabetes: Risks and consequences. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 59 (11):535-544.
- Weiss P, Walcher W, Scholz H. 2000. Special aspects of insulin therapy in pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus (GDM). *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 60 (7):366-379.
- Weiss P, Hofmann H, Kainer F, Haas J. 1988. Fetal outcome in gestational diabetes with elevated amniotic fluid insulin levels. Dietary versus insulin treatment. *Diabetes Res Clin Pract*, 5 (1):1-7.
- Weiss P, Scholz H, Haas J, Tamussino K. 2001. Effect of fetal hyperinsulinism on oral glucose tolerance test results in patients with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*, 184 (3):470-475.
- Weng J, Ekelund M, Lehto M, Li H, Ekberg G, Frid A, Aberg A, Groop L, Berntorp K. 2002. Screening for MODY mutations, GAD antibodies, and type 1 diabetes--associated HLA genotypes in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 25 (1):68-71.
- World Health Organization 1999. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO Consultation; Part 1 Diagnosis and Classifications of Diabetes mellitus

- WHO 1995. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. World Health Organ Tech Rep Ser, 854:1-452.
- Wray L, Alwin D, McCammon R, Manning T, Best L. 2006. Social status, risky health behaviors, and diabetes in middle-aged and older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 61 (6):S290-298.
- Xiang AH, Peters RK, Trigo E, Kjos SL, Lee WP, Buchanan TA. 1999. Multiple metabolic defects during late pregnancy in women at high risk for type 2 diabetes. *Diabetes*, 48 (4):848-854.
- Xiong X, Saunders L, Wang F, Demianczuk N. 2001. Gestational diabetes mellitus: prevalence, risk factors, maternal and infant outcomes. *Int J Gynaecol Obstet*, 75 (3):221-228.
- Yamashita H, Shao JH, Friedman JE. 2000. Physiologic and molecular alterations in carbohydrate metabolism during pregnancy and gestational diabetes mellitus. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 43 (1):87-98.
- Yogev Y, Langer O. 2007. Spontaneous preterm delivery and gestational diabetes: the impact of glycemic control. *Arch Gynecol Obstet*, 276 (4):361-365.

### Maternaler Anamnesebogen

<b>Namen:</b>		<b>Alter:</b>	
Bitte Zutreffendes ankreuzen.			
<b>Nikotin</b>	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> bis zur <b>Schwangerschaftswoche</b>
<b>Alkohol</b>	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
<b>Gestationsdiabetes</b> in früheren Schwangerschaft: <input type="checkbox"/> ja <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> nein</span>			
<b>Welche Erkrankungen hatten Sie bisher?</b>			
familiäre Belastung hinsichtlich Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit)			
<input type="checkbox"/> nein			
<input type="checkbox"/> ja			
<input type="checkbox"/> Vater <input type="checkbox"/> Mutter <input type="checkbox"/> Großmutter <input type="checkbox"/> Großvater <input type="checkbox"/> Geschwister			
<u><b>Schwerwiegende Erkrankungen bei Familienangehörigen?</b></u>			
<u><b>Gynäkologische Daten</b></u>			
<b>voraussichtlicher Entbindungstermin:</b>			
<b>Lebendgeburten (Größe, Gewicht, SSW, Geschlecht)</b>			
1.			
2.			
3.			
4.			
<b>Totgeburten</b>	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	<b>Jahr:</b>
<b>Abort</b>	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	<b>Jahr:</b>
<b>Abruptio</b>	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	<b>Jahr:</b>
<b>Eileiterschwangerschaft</b>	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	<b>Jahr:</b>
<b>Geburten ≥ 4000</b>	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	<b>Jahr:</b>
<b>Geb. ≤ 2500</b>	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	<b>Jahr:</b>
<b>Frühgeburten:</b>	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	<b>Jahr:</b>
<b>Größe der Patientin</b> <span style="float: right;">cm</span>			
<b>Gewicht vor Schwangerschaft</b> <span style="float: right;">kg</span>			
<b>1.Trimenon</b> (bis 12. SSW) <span style="float: right;">kg</span>			
<b>2.Trimenon</b> (13.- 24. SSW) <span style="float: right;">kg</span>			
<b>3.Trimenon</b> (24.-38. SSW) <span style="float: right;">kg</span>			
<b>Letztes Gewicht vor Entbindung</b> <span style="float: right;">kg</span>			

**Geburtshilflicher Anamnesebogen:****Mutter:** .....

Partus am ..... (Datum) in .....SSW

spontaner Wehenbeginn: **ja / nein**Einleitung: **ja / nein** Indikation zur Einleitung: .....

Entbindungsmodus: .....Indikation zur operativen Entbindung:.....

**Geburtsverlauf:**

Apgar 1': .....

CTG: Normalbefund: **ja / nein** 5': .....Warnsymptome: **ja / nein** 10': .....Hypoxiezeichen: **ja / nein** NSA-pH: .....**Neugeborenes:**Geschlecht: ..... Gewicht/Länge:.....g/.....cmVerlegung in Kinderklinik bzw. in neonatolg. Abteilung: **ja / nein**

Entlassung des Kindes: ..... (Datum)

-----  
(zutreffendes ankreuzen)Fetopathiezeichen: **ja / nein** welche? .....Fehlbildungen - minor: **ja / nein** welche? .....- major: **ja / nein**primäre Anpassungsstörungen: **ja / nein** welche?.....  
( postnatale Asphyxie, Atemdepression)sekundäre Anpassungsstörungen: **ja / nein** welche? .....

(ANS, rez. Apnoe, Pneumonie)

metabol. Hyperbilirubinämie: **ja / nein**

höchster Bilirubinwert: ..... µmol/l, am ..... Tag p. p.

Fototherapie: **ja / nein**

Kalzium im Serum: ..... mmol/l (1. Bestimmung zw. 48 u. 72 Stunden p. p.)

**Hypoglykämie: ja / nein**

( wenn BG &lt; 1,7 mmol/l bis 72 Std., &lt; 2,2 ab 72 Std. p. p.)

- Blutglukoseminimum 1. Tag (24 Stunden post partum): .....mmol/l

- Blutglukoseminimum 2. Tag (24 - 48 Stunden post partum): .....mmol/l

- Blutglukoseminimum 3. Tag (48 - 72 Stunden post partum): .....mmol/l

### **Danksagung**

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau PD Dr. med. habil. W. Hunger-Battefeld für die Überlassung des Dissertationsthemas, sowie die sehr gute, kontinuierliche und hilfreiche Betreuung während des gesamten Erstellungsprozesses dieser Arbeit. Ihre wertvollen Ratschläge und ihre konstruktive Kritik, waren eine große Hilfe bei der Niederschrift dieses Manuskriptes.

Herrn Prof. Müller danke ich für die Aufnahme in seine wissenschaftliche Arbeitsgruppe und die sachkundigen Anregungen zum wissenschaftlichen Arbeiten.

Weiterhin gilt mein Dank dem Personal der Sonographieabteilung der Universitätsfrauenklinik sowie der Poliklinik für Endokrinologie und Stoffwechsel des Universitätsklinikums Jena für die geduldige und freundschaftliche Zusammenarbeit.

Ich danke allen Frauen, die an der Untersuchung teilgenommen haben, ohne diese wäre die Arbeit gar nicht möglich gewesen.

Ich danke Herrn Dr. Lehmann für die Hilfe und Beratung bei der statistischen Auswertung.

Außerdem danke ich Allen, die an der Entstehung dieser Arbeit beteiligt waren, für ihre Unterstützung.

Von ganzem Herzen möchte ich meiner Familie und meinem Freund für deren fortwährende Unterstützung und Ermutigung danken, ohne die Vieles nicht möglich gewesen wäre.



## **Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass:

- mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,
- ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,
- mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:
  - PD Dr. med. habil. W. Hunger-Battefeld, Klinik für Innere Medizin III und
  - Dr. Th. Lehmann, Institut für Medizinische Statistik,
- die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde
- dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,
- dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe
- dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Erfurt, den 02.09.09

Susann Schneider, Verfasserin